



HAL
open science

La place des virus dans le monde vivant

Gladys Kostyrka

► **To cite this version:**

Gladys Kostyrka. La place des virus dans le monde vivant. Philosophie. Université Panthéon-Sorbonne - Paris I, 2018. Français. NNT : 2018PA01H225 . tel-02359424

HAL Id: tel-02359424

<https://theses.hal.science/tel-02359424>

Submitted on 12 Nov 2019

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

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



Thèse pour l'obtention du grade de docteur en Philosophie de l'université Paris 1
Panthéon-Sorbonne

Présentée et soutenue publiquement par :

Gladys KOSTYRKA

LA PLACE DES VIRUS DANS LE MONDE VIVANT

Sous la direction de :

Jean GAYON (1949 - 2018), Professeur à l'Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne et
ancien directeur de l'IHPST

Michel MORANGE, Professeur à l'Université Paris 6 et à l'ENS Ulm, directeur du Centre
Cavallès

Composition du jury

Céline BROCHIER-ARMANET	Professeure à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Pierre-Emmanuel CECCALDI	Professeur à l'Université Paris Diderot et à l'Institut Pasteur
Denis FOREST	Professeur à l'Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne
Pierre-Olivier MÉTHOT	Professeur à l'Université de Laval
Michel MORANGE	Professeur à l'Université Paris 6 et à l'ENS Ulm
Thomas PRADEU	Chargé de Recherches au CNRS, Université de Bordeaux
Neeraja SANKARAN	Chercheuse indépendante

Date de soutenance : lundi 29 octobre 2018

Gladys KOSTYRKA

LA PLACE DES VIRUS DANS LE MONDE VIVANT

Sous la direction de :

Jean GAYON (1949 - 2018), Professeur à l'Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne et
ancien directeur de l'IHPST

Michel MORANGE, Professeur à l'Université Paris 6 et à l'ENS Ulm, directeur du Centre
Cavallès

Thèse pour l'obtention du grade de docteur en Philosophie de l'université Paris 1
Panthéon-Sorbonne

À Jean Gayon

REMERCIEMENTS

La section « Remerciements » d'une thèse est un exercice hybride, qui demande de la part de la doctorante ou du doctorant de la rigueur et le respect de certaines règles, tout en lui offrant la possibilité, dans ces quelques pages, d'exprimer ses sentiments. Au risque de paraître m'autoriser une certaine largesse par rapport aux règles de l'exercice, je compte ici exprimer sans retenue – ou presque – la reconnaissance que j'éprouve envers toutes les personnes qui ont permis à cette thèse d'exister.

Je tiens tout d'abord à remercier Jean Gayon et Michel Morange, qui ont dirigé cette thèse avec beaucoup d'exigence et de bienveillance. Je remercie Jean Gayon pour son enthousiasme lorsque je lui demandais, en 2010, de bien vouloir accepter de diriger une thèse sur les virus. Sa réponse fut non seulement positive, mais ce qu'il a dit ce jour-là, à savoir qu'il recherchait justement une ou un doctorant.e pour travailler sur les problèmes philosophiques posés par les virus, m'a donné de la force dans les moments difficiles en me rappelant l'intérêt que pouvait avoir mes recherches pour d'autres personnes que moi-même – chose dont il arrive parfois de douter lors de la réalisation d'une thèse. Je le remercie également pour m'avoir aidée à découvrir le monde de la recherche, pour son savoir et ses critiques, pour sa curiosité, son humour et son humanité. J'aurais aimé pouvoir le remercier de vive voix et continuer à travailler en philosophie de la biologie à ses côtés. Je remercie Michel Morange, pour sa gentillesse me donnant la force de continuer, à mon rythme quelque peu chaotique, et d'apprendre à faire confiance aux qualités de mes recherches. Je lui suis également reconnaissante pour son exigence de précision dans la rigueur du questionnement philosophique, dans les connaissances biologiques et dans le traitement des données historiques. Il a su me faire aimer encore plus la biologie, et m'a aidée à me familiariser avec l'histoire, et l'histoire de la biologie en particulier.

Je remercie Céline Brochier-Armanet, Pierre-Emmanuel Ceccaldi, Denis Forest, Pierre-Olivier Méthot, Thomas Pradeu et Neeraja Sankaran d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je remercie Céline Brochier-Armanet pour avoir contribué, par ses travaux et ses publications, à ma compréhension de la phylogénie des procaryotes et des débats dont elle fait l'objet. Je me souviens de la joie que j'ai ressentie lorsque Pierre-Emmanuel Ceccaldi, que je rencontrais pour la première fois, m'a exprimé son intérêt pour la question de la nature vivante ou non vivante des virus, et son envie de savoir ce à quoi aboutiraient mes recherches. Je le remercie infiniment pour cet enthousiasme, et pour m'avoir grandement aidée lorsque, au début de ma thèse, je continuai à me former à la virologie. Denis Forest m'a permis de présenter la première conférence sur mon sujet de thèse, et je le remercie, pour ses critiques et ses encouragements. Je remercie Pierre-Olivier Méthot, Thomas Pradeu et Neeraja Sankaran, avec lesquels j'ai eu l'occasion de travailler au cours de ces dernières années et qui ont eux aussi contribué à me former en tant que chercheuse, lors de la rédaction d'articles ou de numéros spéciaux, ou lors de conférences. Mais je les remercie aussi pour la rigueur de leur travail et de leurs exigences, pour leur curiosité et leur gentillesse.

C'est au sein de l'UFR de Philosophie de l'Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne que j'ai fait mes premiers pas dans l'enseignement, sous la forme du monitorat. Je remercie pour cela l'UFR de Philosophie, et les étudiants, pour leur curiosité et pour le plaisir que j'ai eu à enseigner, malgré la peur des débuts.

Cette expérience d'enseignement s'est poursuivie à l'Université Claude Bernard Lyon 1, et je remercie tous les membres, passés et présents, du Service Commun de Formation en Sciences Humaines et Sociales que j'ai pu rencontrer, pour leur dynamisme, leur solidarité et l'envie d'aider les étudiants en médecine en les formant aux Sciences Humaines. C'était une expérience d'enseignement riche, et qui s'est passée dans de très bonnes conditions malgré le nombre d'étudiants, grâce aux membres du Service Commun.

Je remercie également l'École Doctorale de Paris 1 Panthéon-Sorbonne, sa directrice Chantal Jaquet, et son actuel directeur Pierre-Marie Morel, qui m'ont permis par leur soutien financier de participer à des conférences internationales et de rencontrer des chercheurs dont les thèmes de recherche sont au cœur de mes travaux. Ils m'ont également aidée à faire un séjour de recherche à l'Université de Sydney en Australie, séjour qui m'a beaucoup apportée.

Je profite ici de la mention de ce séjour pour remercier Maureen O'Malley, pour m'avoir accueillie avec hospitalité et pour les discussions, trop peu nombreuses de notre goût à toutes les deux, sur les virus et le rôle des modèles en biologie. Je remercie Paul Griffiths pour les Blue Mountains et pour les discussions lors des séminaires sur l'obésité notamment. Et je dois beaucoup à John Matthewson pour des discussions passionnantes et pour son soutien. Merci également à toutes celles et ceux qui, colocataires ou universitaires, ont rendu ce séjour inoubliable.

Mes recherches ont été effectuées au sein de l'Institut d'Histoire et de Philosophie des Sciences et des Techniques (IHPST), et je tiens à remercier toutes les personnes qui ont, par leur aide, leurs conversations, leurs questions, ou encore leur bienveillance et leur sourire, aidé à la réalisation de cette thèse. Je remercie en particulier Peggy Tessier et Lola Zappara pour leurs explications et la gentillesse dont elles ont fait preuve. Je remercie Frédérique Théry et Sophie Pécaud pour m'avoir fait découvrir leurs propres recherches et m'avoir précédée dans le monde de la thèse. Je les remercie également pour leur amitié. Je remercie Pierre-Alain Braillard pour aimer simplement la biologie et la philosophie de la biologie, et pour m'avoir donné l'occasion unique de présenter une conférence à Kyoto. À cette occasion, j'exprime toute ma reconnaissance aux organisateurs des *Cape Studies in Applied Philosophy & Ethics*. Je remercie Smail Bouaziz, pour avoir été un ami durant ces années à l'IHPST, pour son humour, parce qu'il aime les chiens, et pour les recherches passionnantes qu'il fait sur la psychiatrie biologique. Je remercie également Francesca Merlin, pour les conversations sur ses recherches et pour m'avoir permis, avec Thierry Hoquet, d'écrire mon premier chapitre dans un ouvrage collectif : je les remercie de la

confiance qu'ils m'ont accordée. Je remercie également Johannes Martens pour son enthousiasme pour la philosophie de la biologie et pour son humour, Vincent Ardourel pour son soutien et pour être devenu lillois, Lucie Laplane pour sa franchise et l'expérience du séminaire PhilBio. Je me rends compte qu'il m'est impossible ici de mentionner toutes celles et tous ceux qui m'ont accompagnée durant ces années. Elles et ils pourront à juste titre réclamer un dédommagement ou une reconnaissance après ma soutenance.

Je tiens également à remercier tous les chercheurs qui ont accepté des entretiens, et pour toutes les discussions passionnantes auxquelles ces entretiens ont donné lieu. Je remercie en particulier Claudiu Bandea, Purificación López-García, Patrick Forterre, Éric Bapteste, Luis Villareal, Simonetta Gribaldo, Mart Krupovic, David Prangishvili, Henri Agut et Noël Tordo. Cette thèse doit également beaucoup à Maël Lemoine, qui m'a soutenue et encouragée, et que je remercie pour sa gentillesse et ses critiques. Laurent Loison m'a aidée, par ses écrits sur Lwoff mais aussi de vive voix, par ses conseils et suggestions notamment concernant les études des travaux de Lwoff, et je le remercie. J'aimerais également remercier Catherine Cécilio pour son aide chaleureuse dans la Médiathèque Scientifique de l'Institut Pasteur et pour sa curiosité envers les virus et leur place dans le monde vivant, et Daniel Demellier pour son aide aux Archives de l'Institut Pasteur.

Je remercie M. Vincent sans qui mon esprit n'aurait peut-être pas tenu le choc de ces dernières années. Et je remercie Camille Hidden sans qui mon corps se serait sans doute figé progressivement dans la position qu'il a lorsque je suis autour de mon clavier d'ordinateur. Les élèves du lycée de Caudry, et les élèves du lycée Colbert à Tourcoing, m'ont aidée bien plus qu'ils ne l'imaginent, à conduire cette thèse jusqu'au bout. Je les remercie pour leur humour, leur curiosité, et pour avoir été là. Je remercie également mes collègues du Lycée Jacquard et du Lycée Colbert, pour m'avoir écoutée parler indéfiniment de cette thèse et pour m'avoir soutenue. Merci en particulier à Virginie pour toute son aide, sa douceur et son esprit.

Merci énormément aux relecteurs de cette thèse : Gauvain, Nina, Corinne, Marjo, Karine, Lisa et Fred. Je tiens à remercier Soraya, Quentin et leur petite Inès pour leur amitié et leur soutien ; Marjorie, Kevin et leur petit Yann pour tous ces beaux moments d'amitié et de blagues. Je remercie aussi Mathilde pour son amitié et son honnêteté, et Karine pour toute son aide à la fois amicale et philosophique. Merci à Eiichiro Oda, qui ne me connaît pas mais dont l'aide a été cruciale. J'espère avoir affronté cette thèse comme Luffy et son équipage affrontent la mer.

Dans une thèse sur les vivants, je n'oublie pas les non-humains : Karma, Honfleur, Garfield et Velka, et tous les autres animaux à fourrure qui ont traversé ma vie pendant ces dernières années.

Un grand merci aussi à ma seconde famille du nord : Barbara et toute sa famille, pour leur générosité exceptionnelle. J'ai également une pensée pour les réunionnaises qui sont comme une deuxième seconde famille : Maéva, Wow, Molusc, Housna, Prisca, Timy, Tacite et Éléonore.

Et je pense fort à ma famille biologique, mais de cœur aussi quand même : Cléo, Eve, Léa, Tata, Tonton et leurs petites bêtes à poils et à plumes. Je profite de cette occasion pour dire à Mario et Lucienne Kostyrka, qui se trouvent être mes parents, à quel point j'admire leur courage : je les remercie d'être là. Les deux monstres qui me servent de frère et de sœur, malgré tous leurs efforts, ont tout de même été une source de bonheur et de courage pendant ces années de thèse difficiles. Merci du fond du cœur à Pierre Kostyrka et à Luna Kostyrka.

Nina, Corinne, vous avez tout simplement été géniales. Restez comme vous êtes, mais venez habiter plus près de chez moi.

Gauvain, qui habite déjà chez moi, a tellement aidé cette thèse et la personne qui en est l'auteure, que je ne sais comment le remercier. La thèse a été édifiée et mise en forme sur la base de ses conseils – mais je porte l'entière responsabilité du produit fini – mais surtout il m'a permis de garder le sourire par de magnifiques dessins de virus géants. Merci pour tout.

SOMMAIRE

INTRODUCTION GÉNÉRALE	21
CHAPITRE 1. LE TERME VIRUS ET LA CONSTITUTION DE LA MICROBIOLOGIE DU 16E SIECLE AU 19E SIECLE	43
Introduction de chapitre	43
1.1. Des virus pour expliquer la contagion : du 16e siècle aux années 1840	45
1.1.1. Fracastor : les virus, germes de la contagion	47
1.1.2. La découverte progressive d'un monde vivant invisible	54
1.1.3. Contagionisme et anticontagionisme au 19e siècle : deux problèmes distincts	61
1.1.4. Comprendre la putréfaction à partir de la fermentation : des êtres vivants à l'origine des maladies contagieuses ?	64
1.1.5. La reformulation de l'hypothèse du contagium vivum	68
1.2. La théorie des germes et l'ambiguïté du mot « virus » (des années 1850 aux années 1880)	74
1.2.1. L'hypothèse d'une fermentation chimique est vaincue temporairement	76
1.2.2. Des expériences contre la spontanéité des germes et l'hypothèse des miasmes	79
1.2.3. À la recherche d'une « preuve parfaite »	83
1.2.4. Des virus « ou » des organismes ? Controverses autour de la maladie du charbon (1850-1877)	88
1.2.5. Des virus non vivants ? Virus « inconnus dans leur nature propre » et virus- vaccins	100
Conclusion de chapitre	105
CHAPITRE 2. NATURE, ORIGINE ET CLASSIFICATION DES VIRUS ULTRAFILTRABLES OU INVISIBLES DES ANNEES 1890 AUX ANNEES 1920	107
Introduction de chapitre	107

2.1. Nature et classifications des « virus ultrafiltrables »	110
2.1.1. Le contexte microbiologique des années 1890	110
2.1.2. Hypothèses sur la nature d'une « anomalie » : le virus filtrable de la mosaïque du tabac	119
2.1.3. Les virus ultrafiltrables constituent-ils une <i>classe</i> distincte d'agents pathogènes ?	132
2.2. Origines de la vie, origines des virus	158
2.2.1. Approches du fonctionnement et de l'origine du vivant au sein de la théorie colloïdale	158
2.2.2. Rôles des virus dans les recherches sur les origines de la vie	175
2.2.3. Débats autour de l'origine et de la nature du bactériophage	192
Conclusion de chapitre	226
CHAPITRE 3. LA VIE DES VIRUS DANS LES ANNEES 1930 ET 1940 : DE LA PHYSIQUE-CHIMIE A L'ECOLOGIE ET A L'EVOLUTION	229
Introduction de chapitre	229
3.1. Que sont les virus ? Le regard sceptique du pathologiste Thomas Milton Rivers (1932)	232
3.1.1. Métabolisme et adaptation	233
3.1.2. La taille des virus	234
3.1.3. Méthodes de culture	235
3.1.4. Les virus comme catégorie homogène : un « type intime de parasitisme »	238
3.1.5. Les virus « entre » organisme et molécule ?	239
3.2. La cristallisation du virus de la mosaïque du tabac (VMT) par Wendell Meredith Stanley : un modèle pour une approche physico-chimique de la vie ?	242
3.2.1. Le virus de la mosaïque du tabac (VMT) comme « représentant » et comme « exemple »	243
3.2.2. La cristallisation du VMT en 1935 par W.M. Stanley : contexte scientifique et technique	246
3.2.3. La cristallisation du VMT par W.M. Stanley : interprétations et critiques	249
3.2.3.1. La cristallisation du VMT : l'interprétation de Stanley à travers ses textes et discours	249
3.2.3.2. Interprétations concurrentes de la « cristallisation » du VMT	270
3.2.4. Une question de formation ?	290

3.3. Les virus comme organismes : perspective physico-chimique et fonctionnelle, perspective écologique	293
3.3.1. Le virus comme organisme : perspective physico-chimique et fonctionnelle	294
3.3.1.1. Les virus d'animaux, organismes à fission binaire et métabolisme réduit, produits d'une évolution rétrograde	294
3.3.1.2. L'opposition entre virus d'animaux et virus de plantes : pourquoi maintenir la catégorie « virus » ?	298
3.3.2. L'approche évolutionnaire et écologique de Frank Macfarlane Burnet : le virus comme organisme	302
3.3.2.1. Burnet et le problème de la nature des bactériophages	303
3.3.2.2. L'organisme pensé selon une approche écologique et évolutionnaire	319
Conclusion de chapitre	330
CHAPITRE 4. VIRUS ET VISION MOLECULAIRE DU VIVANT : L'EXEMPLE DU GROUPE DU PHAGE (DES ANNEES 1930 AUX ANNEES 1950)	333
Introduction de chapitre	333
4.1. Biologie moléculaire et vision du monde vivant : une « vision moléculaire » du vivant ?	337
4.1.1. La « vision moléculaire du vivant » : l'analyse de Michel Morange	340
4.1.2. La « vision moléculaire de la vie » : l'analyse de Lily Kay	345
4.2. Le Groupe du Phage : percer les mystères de « la vie » par l'étude des virus de bactéries	356
4.2.1. Repenser le rapport entre la physique et la biologie : la vie vue par Niels Bohr au début des années 1930	359
4.2.2. Approche d'un problème « fondamental » de la biologie par Max Delbrück dans les années 1930 et « simplicité » des phages	365
4.2.3. Les phages comme modèles et le problème de leur nature	370
4.2.4. L' <i>indépendance</i> des phages : modification progressive d'un présumé essentiel du Groupe du Phage	380
4.2.5. De la reproduction à la réplication	387
4.2.6. Des phages aux virus en général : problème de l'autonomie des virus et visions (moléculaires ?) du vivant au sein du Groupe du Phage	391
Conclusion de chapitre	400

CHAPITRE 5. FORMULATION ET IMPACT D'UN CONCEPT MODERNE DE VIRUS (DES ANNEES 1940 AUX ANNEES 1970)	403
Introduction de chapitre	403
5.1. Faire l'histoire du concept moderne de virus des années 1940 aux années 1970 : remarques historiographiques	407
5.2. L'étude de la lysogénie : concept de virus et vision du vivant chez André Lwoff	413
5.2.1. André Lwoff : l'étude de la lysogénie et l'élaboration du concept de prophage (1949-1953)	415
5.2.1.1. Protozoologie et bactériophage : le concept d'entité douée de continuité génétique	416
5.2.1.2. Lysogénie et concept de prophage	420
5.2.2. Concept de virus et vision du vivant chez André Lwoff (1953-1969)	434
5.2.2.1. Article de 1953 : proposition d'une définition des virus	434
5.2.2.2. Article de 1957 : « Le Concept de virus »	437
5.2.2.3. L'Ordre Biologique : la vie, l'organisme et les virus	458
5.3. Les virus et le vivant après le concept de virus de Lwoff de 1957 : problèmes résolus, questions ouvertes	464
5.3.1. L'existence d'un consensus autour du concept de virus d'André Lwoff	467
5.3.2. Les limites du consensus	471
5.3.2.1. Les virus sont-ils des organismes ou des molécules ?	472
5.3.2.2. Les virus sont-ils vivants , non vivants, ou dans une position intermédiaire entre ces deux états ?	476
5.3.2.3. L'origine des virus et leur évolution sont-elles mieux comprises une fois le concept moderne de virus formulé ?	480
5.3.2.4. Les virus, tels qu'ils sont compris à la fin des années 1950, ont-ils encore un rôle à jouer dans les recherches sur les origines de la vie ?	482
5.3.3. La virologie, les virus et le monde vivant après 1957	487
5.3.3.1. Le concept moderne de virus et la « naissance » de la virologie	488
5.3.3.2. Comment classer les virus ? (des années 1950 aux années 1970)	490
5.3.3.3. « Les virus sont-ils vivants ? » Mise en retrait et statut épistémologique de la définition de la vie entre les années 1950 et 1970	503
Conclusion de chapitre	511

CHAPITRE 6. POURQUOI UNE « NOUVELLE » CONTROVERSE SUR LA PLACE DES VIRUS DANS LE MONDE VIVANT AU 21E SIECLE ?	515
Introduction de chapitre	515
6.1. La controverse actuelle sur la place des virus dans le monde vivant : individuation et intrication de plusieurs problèmes	524
6.1.1. Aspect général de la controverse	526
6.1.1.1. Une « renaissance » depuis les années 1990 : analyse bibliométrique	527
6.1.1.2. La controverse actuelle à travers quelques ouvrages généraux et manuels	538
6.1.2. La « place » des virus dans le monde vivant aujourd’hui : l’intrication de problèmes de définition, de classification et de rôles	545
6.2. Nature et définition des virus : Les virus sont-ils vivants ? Sont-ils des organismes ? Comment définir les virus ?	563
6.2.1. Les virus ne sont pas vivants et ils ne sont pas des organismes	564
6.2.1.1. Absence de métabolisme et d’autonomie fonctionnelle : la position « orthodoxe » sur les virus comme parasites génétiques non vivants	564
6.2.1.2. Les définitions de « vie » et d’ « organisme » de van Regenmortel : une confusion entre définitions naturelles et définitions heuristiques ?	571
6.2.1.3. Moreira et López-García : Les virus « sont évolués » par les cellules et n’ont pas de vie propre	575
6.2.2. Les virus sont des organismes vivants	582
6.2.2.1. Claudiu Bandea : les virus comme « organismes moléculaires »	582
6.2.2.2. Patrick Forterre : les virus comme « organismes codant pour des virions » et le concept de « cellule virale »	605
6.2.3. La « nature » (vivante, d’organisme) des virus : les sources des désaccords	624
6.2.3.1. Qu’est-ce qu’un virus ? Le problème de l’individualité biologique	628
6.2.3.2. Quelle autonomie pour les virus ?	636
6.3. Place et rôles des virus dans les origines et l’évolution du vivant : le problème de l’intégration des virus à l’histoire évolutive du (reste du) monde vivant	655
6.3.1. Le problème de l’intégration des virus dans les représentations de l’histoire évolutive du vivant : définition et extension du concept d’ « arbre du vivant »	655
6.3.1.1. La systématique microbienne à l’épreuve de la postgénomique : un « changement de paradigme » en microbiologie évolutionnaire ?	657
6.3.1.2. Réseaux et ontologie : est-il nécessaire de statuer sur la nature (vivante ou d’organisme) des virus pour les inclure dans des représentations réticulées de l’évolution ?	678

6.3.1.3. Les virus géants et leur impact en virologie : peut-on parler d'un quatrième domaine du vivant ?	681
6.3.2. Virus et origines de la vie : comment les virus pourraient-ils être apparus avant les cellules s'ils en dépendent ?	713
6.3.2.1. Une approche structurale pour comprendre la virosphère, ses origines et son importance dans les débuts de la vie cellulaire	715
6.3.2.2. Génomique comparative et approche virocentrique des origines de la vie	724
6.2.3.3. D'où viennent les désaccords sur les rôles des virus dans les origines de la vie ?	734
Conclusion de chapitre	742
CONCLUSION GÉNÉRALE	755
ANNEXE. ENQUETE BIBLIOMETRIQUE SUR L'EVOLUTION QUANTITATIVE DES DIFFERENTS PROBLEMES LIES A LA PLACE DES VIRUS DANS LE MONDE VIVANT (1930-2017)	783
INDEX	789
BIBLIOGRAPHIE	797

INTRODUCTION GÉNÉRALE

“If viruses had not been discovered, all would have been well” (Stanley 1957, p. 317)

« Si les virus n’avaient pas été découverts, tout se serait bien passé »
(Stanley 1957, p. 317)¹

Pour le grand public, le mot « virus » évoque en général une entité infectieuse et pathogène faisant l’objet de recherches biomédicales visant à soigner, contrôler voire éradiquer les maladies virales. Cependant, outre le fait que les virus ne sont pas toujours associés à des pathologies et qu’ils peuvent même apporter un bénéfice à leur hôte dans le cas des virus mutualistes, ces entités sont avant tout des objets biologiques complexes relativement difficiles à définir et dont la place, dans le monde vivant ou à l’extérieur de celui-ci, peut être vue comme problématique.

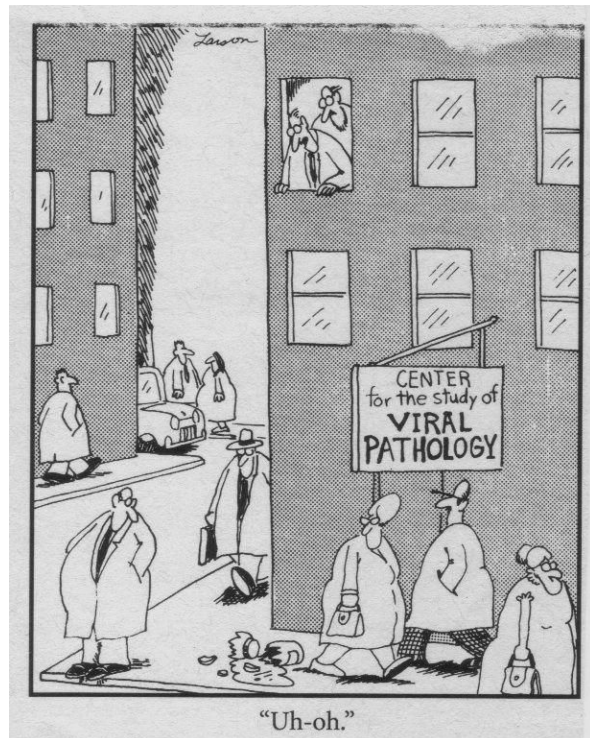


Figure 1. Source : Gary Larson, *The Far Side Gallery 2*, Andrews and McMeel A Universal Press Syndicate Company, Kansas City, New York, 1988, p. 162.

¹ Sauf mention contraire accompagnée du nom du traducteur, je suis l’auteure de toutes les traductions des textes en langues anglaise et allemande.

Qu'est-ce qu'un virus ?

Il semble que les biologistes savent aujourd'hui ce qu'est un virus : ce n'est ni une bactérie (ou autre microorganisme cellulaire), ni une simple molécule. Un virus est une entité infectieuse potentiellement pathogène, possédant dans son « cycle de vie » une phase extracellulaire (lorsque le virus est hors de la cellule) et une phase intracellulaire (lorsque le virus est dans la cellule). L'état extracellulaire (la « particule virale » ou « virion ») est constitué d'un acide nucléique (ADN ou ARN) protégé par une coque de protéines (la « capsid ») et, pour certains virus dits « enveloppés », par une enveloppe glyco-lipidique. Lors de la phase intracellulaire, l'acide nucléique est répliqué (ou « se réplique ») et les protéines virales sont synthétisées en utilisant la machinerie cellulaire et son métabolisme ; puis l'acide nucléique et les protéines s'auto-assemblent pour former de nouvelles particules virales avant de sortir de la cellule (en la lysant ou non). Cependant, la phase intracellulaire peut aussi consister en une intégration des gènes viraux dans le génome cellulaire, auquel cas de nouvelles particules virales ne sont pas (immédiatement) synthétisées.

Cette façon de définir les virus conduit à les concevoir comme des *parasites intracellulaires (génétiques) obligatoires*, étant donné qu'ils ne peuvent exister et se reproduire sans parasiter une cellule (parasitisme obligatoire). Mais en outre, leur dépendance à la cellule n'est pas « nutritionnelle » (compétition pour une ressource) mais « fonctionnelle » : les virus ont besoin de la machinerie génétique et métabolique de leur cellule hôte pour se reproduire, machinerie qui est détournée de son fonctionnement cellulaire. C'est pour cette raison que les virus sont souvent qualifiés de parasites *génétiques* : leur parasitisme se fait au niveau génétique de la cellule.

Il est important de préciser que cette définition générale des virus laisse de côté leur incroyable diversité : virus à ADN simple ou double brin, virus à ARN simple ou

double brin ; rétrovirus², virus endogènes³ ou virus oncogènes⁴ par exemple. A cela on peut ajouter la variété des capsides, des mécanismes de réplication, de la relation à l'hôte (allant du parasitisme au mutualisme) ou encore des hôtes eux-mêmes, les virus infectant les trois domaines (cellulaires) du vivant : les archées, les bactéries et les eucaryotes. En outre, les travaux issus de la génomique et de la métagénomique depuis les années 1990 et surtout les années 2000 (voir le chapitre 6 de cette thèse) ont mis en évidence l'abondance des particules virales dans l'environnement et les rôles essentiels que jouent les virus dans les cycles biogéochimiques ou encore au sein des organismes, le « virome » pouvant jouer un rôle essentiel dans le fonctionnement, la survie et l'adaptation des organismes.

Le problème de la place des virus dans le monde vivant

L'idée de faire une thèse de philosophie et d'histoire des sciences sur la place des virus dans le monde vivant prend sa source dans un constat aussi simple que troublant. Lorsqu'on pose la question « les virus sont-ils vivants ? » à des personnes n'étant en aucun cas spécialistes des virus ni même de la biologie en général, la réponse que l'on obtient très souvent est : « oui, les virus sont vivants ». Mais si l'on pose cette même question à des biologistes ou à des personnes ayant des connaissances précises en

² Les rétrovirus sont des virus à ARN simple brin de polarité positive et qui possèdent une enzyme virale très particulière, la transcriptase inverse (TI) (ou « RT », aussi pour *reverse transcriptase*). Cette enzyme rétro-transcrit leur génome d'ARN en ADN, ADN qui peut ensuite s'intégrer au génome cellulaire. L'un des rétrovirus les plus connus du grand public est le VIH (virus de l'immunodéficience humaine), responsable du SIDA (Syndrome d'immunodéficience acquise).

³ Les virus endogènes ou rétrovirus endogènes sont des virus qui ont intégré leur génome au génome des cellules germinales de leur hôte. Colonisant ainsi la lignée germinale de l'hôte, ces virus endogènes sont transmis aux générations suivantes.

⁴ Les virus oncogènes sont des virus (à ADN ou à ARN) qui peuvent causer des cancers ou être impliqués dans leur développement.

biologie et en virologie, on se rend compte qu'il y a non pas « une » réponse majoritaire qui ressort, mais plusieurs réponses (**Table 1**).⁵

Table 1. Les différentes réponses des biologistes à la question « les virus sont-ils vivants ? »

- Les virus ne sont pas vivants
- Les virus sont vivants
- Les virus sont vivants mais ne sont pas des *organismes* vivants
- Les virus sont entre le vivant et l'inerte
- La réponse dépend de la définition de la vie, et comme il n'y a pas d'accord sur une définition de la vie, le débat est sans fin (voire inutile) et les réponses possibles sont nombreuses.
 - La question n'est pas une question scientifique mais une question purement spéculative ou philosophique ou métaphysique.
 - Je ne sais pas.

Ces différentes réponses actuelles des biologistes, dont nous montrerons des exemples dans le chapitre 6 de cette thèse, suggèrent que les biologistes sont en désaccord non seulement sur la nature⁶ (vivante ou non vivante, organisme ou non) des virus mais aussi parfois sur le statut même de la question : est-ce une question « scientifique » et « utile », est-ce à la biologie de répondre à cette question ?

Ce constat de désaccords entre biologistes est le point de départ de cette thèse. Plus précisément, nos recherches ont poursuivi trois objectifs.

⁵ Cette typologie des différentes réponses est le résultat de nos recherches et notamment de discussions et d'interviews auprès de différents biologistes. À ce sujet, on pourra aussi consulter le sondage informel fait par le virologue Vincent R. Racaniello, Higgins Professor au Département de Microbiologie et d'Immunologie de l'Université Columbia (College of Physicians and Surgeons). Ce sondage a été réalisé à partir de janvier 2014 (mais d'autres essais ont eu lieu dès 2009) sur son blog consacré à la virologie et dont les lecteurs sont, pour une grande part, des virologistes ou des biologistes s'intéressant aux virus. Parmi les quatre réponses possibles à la question « les virus sont-ils vivants ? » (« oui », « non », « ils sont quelque part entre les deux », « je ne sais pas »), le « non » l'emporte, suivi par « quelque part entre les deux » puis « oui ». Pour ces trois réponses cependant, les nombres de votes restent relativement proches. <http://www.virology.ws/are-viruses-alive/>

⁶ Parler de « nature » des virus peut renvoyer à des idées très différentes (les virus sont-ils des molécules ou des organismes, sont-ils vivants ou non vivants, ou encore le problème de leur nature chimique par exemple). Dans cette introduction, et sans précision contraire, dans la thèse également, lorsque nous parlons du problème de la « nature » des virus, nous examinons en particulier le problème de la nature *vivante ou non vivante* des virus et, problème souvent lié mais non identique, le problème de leur nature d'organisme.

Premier objectif : déterminer les rapports entre les débats présents et les débats passés

Le fait même que la question « les virus sont-ils vivants ? » soit posée aujourd'hui est en réalité surprenant, car cette question a déjà fait l'objet de débats dans le passé.

Depuis leur « découverte » à la fin du 19^e siècle (si l'on entend par « découverte » le fait d'avoir commencé à reconnaître la possibilité que certaines entités infectieuses – qu'on appellera ensuite « virus » dans un sens précis – étaient *autre chose* que les microorganismes connus et notamment les bactéries, leurs spores ou leurs toxines), et jusqu'à une meilleure caractérisation de leur composition, fonctionnement et mode de reproduction dans les années 1950 notamment, conduisant à la formulation d'un concept de virus distinguant clairement les virus des microorganismes par le biologiste André Lwoff (1957), les virus ont fait l'objet d'un certain nombre de questions. Sont-ils des organismes ou des molécules ? Sont-ils vivants, inertes ou entre les deux ? Quelle est leur origine ? Quels rôles ont-ils pu jouer dans les origines de la vie ? Comment les classer ?

Or les débats sur ces questions ont connu un certain retrait à partir de la fin des années 1950 et des années 1960 (voir les chapitres 5 et 6). En particulier, la question de la nature vivante des virus et celle de leur nature d'organisme semblent à première vue avoir trouvé une réponse dans le concept de virus formulé par Lwoff. Celui-ci distingue en effet les virus des microorganismes notamment par leur composition (un seul acide nucléique pour le virus, alors qu'un microorganisme cellulaire contient à la fois de l'ADN et de l'ARN), leur mode de reproduction (un virus se reproduit à partir de son acide nucléique seulement et n'a pas de « croissance », alors qu'un microorganisme cellulaire se reproduit à partir de la somme intégrée de ses constituants, croit et se divise), et l'absence de métabolisme chez les virus (Lwoff 1957, pp. 246-247). De ces différences, Lwoff conclut que les virus ne sont pas des microorganismes (ni des molécules) et il ajoute que, si l'on admet que la vie est une

propriété des organismes et des microorganismes, alors on admet également que les virus ne sont pas vivants (Lwoff 1957, pp. 247-248).

Le caractère essentiel d'un organisme, l'indépendance, avec toutes ses implications, transcende les caractéristiques de ses parties, la dépendance. La vie est précisément cette transcendance. Ceux qui partagent ce point de vue concluront que les virus ne sont pas vivants. (Lwoff 1957, p. 248)

Étant donné qu'on observe un certain retrait des questions sur la nature (vivant, organisme) des virus à la fin des années 1950, on peut donc faire l'hypothèse que le concept de virus de Lwoff, et les progrès des connaissances sur les virus à cette même époque, ont permis de clore les débats ou du moins de les rendre secondaires.

Ainsi, l'existence actuelle de débats sur la nature (vivant, organisme) des virus est surprenante à plus d'un titre. Comment se fait-il que cette question fasse à nouveau l'objet de discussions alors que les débats semblent avoir connu une certaine éclipse à partir des années 1960 ? En outre, les débats sur la nature (vivant, organisme) des virus dans le premier 20^e siècle ont eu lieu sur le fond d'une absence de connaissance précise des virus : aucun concept de virus n'avait été proposé et (dans une certaine mesure du moins) accepté. Or les débats actuels ont lieu alors même que les virus sont mieux connus, qu'ils sont reconnus comme une catégorie biologique à part entière et qu'il semble y avoir un certain consensus parmi les biologistes sur ce qu'est un virus.

Notre premier objectif a donc été de comprendre pourquoi des débats sur la nature (vivant, organisme) des virus ont eu lieu dans le passé et pourquoi aujourd'hui, à nouveau, des débats ont lieu alors même qu'une certaine éclipse semble avoir eu lieu entre les années 1960 et les années 1990. Plus précisément, nous avons cherché à déterminer dans quelle mesure les débats actuels sont « nouveaux » : sont-ils une simple répétition du passé ou existe-t-il des différences significatives entre les débats passés et présents ?

Deuxième objectif : les sources des désaccords entre biologistes et l'inscription de la question « les virus sont-ils vivants ? » dans des contextes de recherche complexes

L'examen des désaccords entre les biologistes sur la question « les virus sont-ils vivants ? » conduit nécessairement à faire le lien avec le problème de la définition de la vie. En effet, répondre à cette question, que ce soit positivement, négativement ou de manière nuancée (les virus sont « entre les deux ») suppose d'adopter une certaine définition de ce qui est « vivant ». Ainsi, les virus, en tant que « cas limites » de vie et sources de désaccords entre biologistes, offrent l'opportunité d'examiner comment les biologistes définissent la vie, quelle importance ils ou elles donnent au fait de définir la vie dans leurs recherches, et d'où viennent les désaccords qui conduisent à une pluralité de définitions de la vie. Cela donne en outre l'occasion d'examiner quel peut être l'impact d'une définition sur un programme de recherche (voir troisième objectif).

Cependant, nos recherches nous ont conduit à réaliser que la réponse à la question « les virus sont-ils vivants ? » n'est en général pas une simple conséquence logique de l'adoption d'une certaine définition de la vie. En effet, deux biologistes peuvent adopter la même définition de la vie et pourtant être en désaccord sur le statut vivant, non vivant ou « entre les deux » des virus. La question « les virus sont-ils vivants ? » et les débats qu'elle suscite ne peuvent donc être réduits à n'être qu'un écho des débats sur la définition de la vie.

Cela suggère que les désaccords pourraient avoir d'autres sources que les différences dans la manière de définir la vie. Pourraient-ils venir de différentes manières de conceptualiser et de définir les virus ? Les virus n'étant pas précisément définis pendant le premier 20^e siècle, il est en effet très probable que l'incertitude sur leur définition ait contribué aux débats sur leur nature vivante ou non vivante. Mais, comme nous l'avons mentionné plus haut, il semble qu'il y ait aujourd'hui un certain accord des biologistes sur ce qu'est un virus, et ce depuis la fin des années 1950. Si les

biologistes aujourd'hui réinterrogent le concept de virus, pourquoi et comment le font-ils ?

Comprendre les désaccords entre les biologistes nécessite ainsi non seulement d'examiner la manière dont la vie peut être définie mais également la manière dont les virus peuvent être conceptualisés.

Mais étudier les concepts scientifiques (vie, virus) et les débats qui les concernent sans prendre en compte le cadre dans lequel ces concepts sont utilisés et débattus n'a pas forcément beaucoup de sens. Au cours de nos recherches, nous avons ainsi constaté qu'il était délicat d'isoler ces questions (celle de la nature des virus et celle de la définition de la vie) du contexte scientifique et technique dans lequel elles apparaissent. En effet, la manière dont ces questions sont posées et la manière dont les biologistes y répondent sont en grande partie fonction des connaissances biologiques, des techniques utilisées, et de la façon dont les problèmes et objectifs de recherche sont définis.

L'examen des contextes scientifiques et techniques, passés et présents, où apparaissent ces questions, nous a ainsi conduit à remarquer que la question « les virus sont-ils vivants ? » est très souvent liée par les chercheurs à d'autres questions (**Table 2**).

Table 2. Questions liées par les chercheurs à la question « les virus sont-ils vivants ? »

- Question de la classification biologique des êtres vivants (appartenance ou non des virus à « l'arbre du vivant » ou existence possible de classifications biologiques réunissant virus et formes de vie cellulaires)
 - Question de l'origine des virus
 - Question des rôles possibles des virus dans les origines de la vie
 - Question des rôles des virus dans l'évolution du vivant
 - Question des rôles écologiques des virus

En d'autres termes, la question « les virus sont-ils vivants ? », lorsqu'elle est posée par les biologistes, apparaît très souvent liée dans leurs recherches à au moins l'une des questions ci-dessus. La manière dont les biologistes se positionnent sur la question

de la nature (vivant, organisme) des virus est donc très souvent dépendante de – ou du moins articulée à – la manière dont ils se positionnent sur ces autres questions. Ainsi, il nous semble important de ne pas déconnecter la question « les virus sont-ils vivants ? » du contexte où elle est posée.

C'est la raison pour laquelle cette thèse s'intitule « **La Place des virus dans le monde vivant** », et non « Les virus : le problème de leur nature vivante et de leur appartenance à la classe des organismes » ou encore « Les virus et le problème de la définition de la vie ». L'étude des questions de définition et de classification ne peut pas selon nous être dissociée de l'examen des questions d'origines (des virus, de la vie), d'évolution et d'écologie du monde vivant. Or c'est précisément cette diversité de questions que le mot « place » et sa polysémie permettent de penser. La « place » des virus dans le monde vivant désigne tout d'abord un *problème de définition ou de statut* des virus (qu'est-ce qu'un virus ? qu'est-ce que le vivant ? qu'est-ce qu'un organisme ?) et un *problème de classification ou d'appartenance* (les virus, ou certains d'entre eux, appartiennent-ils au monde vivant ? Peuvent-ils être classés avec les (autres) êtres vivants ?). Mais le mot « place » renvoie également au *problème des rôles* que peuvent jouer les virus dans le monde vivant (rôles dans les origines de la vie, dans l'évolution et l'écologie du vivant).

Nous voulons ainsi montrer, et c'est là le deuxième objectif de cette thèse, que les questions de définition (Qu'est-ce que la vie ? Qu'est-ce qu'un virus ?) et de classification (Les virus sont-ils vivants ? Sont-ils des organismes vivants ?) ne sont pas « désincarnées ». Une définition en biologie s'enracine dans des données et faits expérimentaux et participe à la formulation ou résolution de certains problèmes. C'est pourquoi nous pensons qu'il est indispensable de ne pas isoler les questions de définition des différents contextes dans lesquels elles apparaissent. C'est seulement ainsi que l'on peut tenter de cerner les sources des désaccords entre les biologistes sur la question « les virus sont-ils vivants ? ».

Troisième objectif : examen de l'aspect « spéculatif » des débats sur la place des virus dans le monde vivant

“... losing time with unnecessary controversies such as deciding whether a virus is, or is not, a living system” (Bruylants et al. 2010, p. 137)

« ... perdre du temps avec des controverses inutiles tel le fait de décider si un virus est, ou n'est pas, un système vivant » (Bruylants et al. 2010, p. 137)

L'étude des débats sur la place des virus dans le monde vivant, de leur histoire et des sources des désaccords entre biologistes, ne peut éviter la difficile question de savoir si cela sert à quelque chose de débattre de la question « les virus sont-ils vivants ? ».

Cette question est, comme on l'a souligné, étroitement liée à celle de la définition de la vie. Or, la *possibilité* de parvenir à définir la vie (ou plutôt celle de parvenir à *une* définition consensuelle de la vie) tout comme la *nécessité* et *l'utilité* de définir la vie ont été et sont encore discutées par les biologistes et les philosophes des sciences (Bernard 1885, Première Leçon, en particulier pp. 22-25 ; Mayr 1982, Bedau 2007, Dupré & O'Malley 2009, Bruylants et al. 2010, Gayon 2010, Malaterre 2010a & 2010b, Morange 2011, Machery 2012, Cleland 2013, Kostyrka 2014, Bich & Green 2017).

Par exemple, le philosophe des sciences Edouard Machery défend l'idée que définir la vie est « soit impossible soit inutile » (Machery 2012, p. 145), alors même que de nombreux chercheurs soutiennent au contraire que définir la vie est utile et nécessaire au moins dans certains domaines, telles les origines de la vie, l'astrobiologie (ou exobiologie), la biologie de synthèse et les recherches sur la vie artificielle (Bedau 2007, Morange 2011, Kostyrka 2014, Bich & Green 2017). En effet, dans ces domaines, c'est la vie en tant que telle qui est objet des recherches : la vie primitive, la vie extraterrestre ou encore la vie artificielle. La vie n'est pas ici simplement un « cadre »

dans lequel ont lieu les recherches, comme c'est le cas lorsqu'un biologiste étudie par exemple la communication entre cellules, la régulation des écosystèmes ou encore les cycles métaboliques. Ainsi, dans les domaines où la vie est non pas cadre mais objet de recherche, il semble légitime et utile de chercher à la définir.

Mais l'un des arguments récurrents contre l'utilité de définir la vie semble être la pluralité des définitions existantes, pluralité qui laisse penser qu'on ne parviendra jamais à « une » définition consensuelle et qu'il est donc inutile de la chercher. Comme l'ont noté Leonardo Bich et Sara Green :

Le fondement de la critique [envers l'utilité de définir la vie] est l'absence de consensus parmi les chercheurs qui ont proposé des définitions de la vie. En dépit d'efforts variés et anciens pour définir la vie, il n'y a pas d'accord sur les caractéristiques centrales qui unissent les systèmes vivants et les séparent de la matière inanimée. (Bich & Green 2017, p. 2)

Cependant, l'absence de consensus actuel n'est pas forcément le signe d'une impossibilité définitive de parvenir à trouver une définition générale – voire universelle – de la vie (Cleland 2013). Mais surtout, nous pensons que le pluralisme qui existe aujourd'hui – et a existé dans le passé – dans les manières de définir la vie n'est en rien un argument en faveur de l'inutilité d'une telle tâche. Dans cette thèse, nous montrerons que les différentes définitions de la vie utilisées et parfois explicitées par les biologistes jouent parfois des rôles essentiels dans la définition des programmes de recherche, dans leur confrontation et dans leur éventuelle articulation. C'est pourquoi nous sommes entièrement d'accord avec Bich et Green pour soutenir qu'il est plus intéressant de chercher à savoir *pourquoi il existe plusieurs définitions de la vie et quels rôles elles peuvent jouer dans la recherche* plutôt que de chercher à trouver « la » définition de la vie, indépendamment des différents contextes de recherche où la question est posée.

En tant qu'alternative à cette conclusion pessimiste [qui voudrait abandonner les efforts pour définir la vie], nous défendons l'idée que repenser de manière critique la nature et les usages des définitions peut fournir une compréhension

renouvelée des rôles épistémiques des définitions de la vie dans différentes pratiques de recherche. (Bich & Green 2017, p. 1)

C'est donc dans le cadre des débats sur la place des virus dans le monde vivant que nous examinerons la question de l'utilité et des rôles possibles des définitions de la vie et du terme « virus ».

Certaines questions concernant la place des virus dans le monde vivant ne sont pas qualifiées de « spéculatives » ou d'« inutiles », telles les questions de rôles des virus dans l'évolution ou l'écologie du monde vivant ou encore la question de leur classification biologique. Mais d'autres questions sont régulièrement considérées comme étant de la pure spéculation ou comme étant inutiles et une perte de temps. C'est le cas, quoique pour des raisons différentes *et en des sens différents du terme « spéculatif »*, du problème de l'origine des virus et de leurs rôles possibles dans les origines de la vie ou encore de la question de la définition de la vie et du statut vivant ou non vivant des virus (voir par exemple Bruylants et al. 2010, van Regenmortel 2016 ; voir également le chapitre 6 de cette thèse). Le terme « spéculatif », dans ce contexte, peut prendre deux sens différents.

Par exemple, les questions sur les origines des virus ou sur leurs rôles dans les origines de la vie sont qualifiées de spéculatives au sens où elles auraient *peu de chances de trouver une réponse*, soit dans un avenir proche soit (en un sens plus fort) définitivement. Dans ce domaine, il est en effet possible que les hypothèses formulées ne puissent pas être correctement testées expérimentalement. Elles semblent en effet être toutes également confirmées par les données, sans qu'il soit possible de *trancher* entre ces différentes hypothèses (Fisher 2010 ; O'Malley 2014, p. 210 ; van Regenmortel 2016).

Mais c'est en un sens très différent que les questions « les virus sont-ils vivants ? » ou « qu'est-ce que la vie ? » sont qualifiées de spéculatives. Dans ce cas, « spéculatif » désigne une question ou hypothèse qui n'aurait aucun impact concret sur la recherche

scientifique, voire qui serait inutile et une perte de temps (Bruylants et al. 2010 ; voir également le chapitre 6 de cette thèse).

En science, il faut rejeter l'usage de concepts ou de méthodes qui engendrent de faux problèmes ! Décider si un virus est ou n'est pas un système vivant est un exemple de faux problème qui trouve sa source dans un effort vain pour essayer de définir, de manière très précise, ce que « système vivant » signifie. (Bruylants et al. 2010, p. 140)

Dans cet article centré sur la chimie prébiotique, l'objectif des auteurs est de montrer qu'il est vain de chercher à définir la vie car aucun consensus ne sera jamais trouvé et surtout parce qu'il leur semble impossible de définir une frontière « naturelle » entre le vivant et le non vivant. Ainsi les auteurs recommandent de concevoir la frontière entre le vivant non pas à l'aide d'une logique binaire ou dichotomique (où une entité est soit vivante soit non vivante, sans qu'il y ait de troisième option), mais plutôt à l'aide d'une logique « floue » [*fuzzy logic*]. Une telle logique permettrait de penser une échelle entre le vivant et le non-vivant et de fixer ainsi des « degrés d'appartenance » de certaines entités aux classes « vivant » et « non vivant ».

La position des auteurs est intéressante en ce qu'elle essaie de penser « l'entre-deux », le continuum entre le non vivant et le vivant. Cependant, elle nous semble critiquable car pour fixer une échelle entre le vivant et le non vivant, il faut définir ce qu'on entend par « vivant » ! Les auteurs proposent, pour ne pas définir « vivant »⁷, de prendre des vivants types (archées, bactéries, eucaryotes), mais ces vivants types impliquent une certaine conception du vivant, conception qui peut d'ailleurs se décliner en différentes définitions selon que l'on insiste sur une caractéristique ou une autre : organisation, métabolisme, reproduction, etc. Les auteurs semblent ainsi fusionner ou confondre le problème de la *définition* de la vie et celui de la *frontière* entre vivant et non vivant. Renoncer à une frontière dichotomique et

⁷ En réalité, les auteurs proposent une certaine définition du vivant (Bruylants et al. 2010, p. 141 et suiv.), alors même qu'ils affirment qu'il n'est pas nécessaire de définir précisément la vie.

« naturelle » entre le vivant et le non vivant et ainsi proposer une frontière gradualiste n'implique pas de renoncer à définir précisément la vie, bien au contraire. Dans ce contexte, la question « les virus sont-ils vivants ? » n'est pas un faux problème : c'est un problème qu'il faut certes reformuler en termes de « degrés d'appartenance » au vivant et au non vivant, mais cela implique de savoir ce qu'on entend précisément par « vivant ».

Dans cet article, les auteurs ne traitent pas principalement des virus, mais leur analyse, qui fait de la question « les virus sont-ils vivants ? » un faux problème et de la quête d'une définition précise de la vie un « effort vain », est intéressante justement parce qu'elle est faite par des chercheurs qui sont peu impliqués dans les débats sur la place des virus dans le monde vivant. On pourrait ainsi penser que, « de l'extérieur », les débats sur la place des virus dans le monde vivant et en particulier sur leur statut (vivant, organisme) apparaissent comme étant inutiles mais que, « de l'intérieur », c'est-à-dire du point de vue des biologistes fortement impliqués dans les débats, ces questions n'apparaissent pas comme purement spéculatives. Or, si l'on examine les positions de biologistes dont les travaux portent essentiellement sur les virus ou qui sont impliqués dans les débats sur la place des virus dans le monde vivant, les avis sont très variés. Alors que certains soutiennent que définir la vie est inutile et relève plus de la « métaphysique » (ou de la « philosophie ») que de la science (Koonin et al. 2009 ; Navas-Castillo 2009), d'autres – ou les mêmes à des époques différentes – argumentent en faveur de l'utilité de définir de la vie (Koonin 2012) et de la scientificité d'une telle tâche (López-García 2007b, López-García & Moreira 2009).

Le troisième objectif de cette thèse est donc de déterminer dans quelle mesure les débats sur la place des virus dans le monde vivant, et en particulier les problèmes de définition de la vie et de statut des virus, sont « spéculatifs », ce qui permettra de préciser le statut et le rôle des définitions en biologie. En particulier, nous chercherons à évaluer l'impact du choix d'une définition (de « virus » ou de « vie ») dans différents contextes de recherche.

En 1938, le philosophe des sciences Hans Reichenbach, remarquant que l'activité scientifique n'était pas dirigée que par le principe de validité, insistait sur l'importance d'analyser les « décisions » volontaires faites par les scientifiques ou par une communauté scientifique. En particulier, à côté des décisions qui sont des « choix entre des conceptions équivalentes » qu'il nomme « conventions » (par exemple, la convention relative à l'unité de longueur), Reichenbach soulignait l'existence de « bifurcations » qui conduisent à « des systèmes divergents » (Reichenbach 2004 [1938], p. 310).

Alors qu'une convention peut être comparée à un choix entre différents chemins menant au même endroit, la bifurcation volontaire est semblable à une bifurcation entre des chemins qui ne se rejoindront jamais. (Reichenbach 2004 [1938], p. 310)

On peut ainsi reformuler le problème de l'aspect « spéculatif » des débats sur le statut vivant ou non vivant des virus, sur leur définition et sur celle de la vie, en se demandant si les différentes manières de définir la « vie » ou un « virus » sont de réelles *bifurcations* : ont-elles un impact sur la recherche scientifique en conduisant à des programmes de recherche bien distincts et à des applications différentes ?

Méthode et état de la recherche

Les débats, passés et présents, portant sur la place des virus dans le monde vivant ou sur la nature vivante ou non vivante des virus en particulier n'ont à notre connaissance pas fait l'objet d'une étude philosophique et historique qui leur est spécialement consacrée, du moins en langue française, anglaise ou allemande.

Au cours du premier 20^e siècle, certains biologistes ont cherché à faire un état des lieux des questions et des positions relatives au problème de la nature des virus, en particulier leur nature d'être vivant ou d'organisme (par exemple Rivers 1932, Lwoff

1957). En outre, les débats passés sont évoqués et en partie analysés dans des études historiques portant sur le concept de virus (en particulier Hughes 1977, Helvoort 1994a). Enfin, des études historiques portant sur un biologiste en particulier (par exemple Summers 1999) ou sur un virus spécifique (par exemple Creager 2002) évoquent les débats relatifs à la nature des virus, à leurs origines ou à leurs rôles dans les origines de la vie. Sur ce dernier point, l'article de Scott Podolsky sur les rôles des virus dans les scénarios d'origine de la vie (1996) nous a été d'une grande aide.

En ce qui concerne les débats actuels des biologistes sur la place des virus dans le monde vivant, certains ouvrages généraux de microbiologie ou de virologie mentionnent ces débats (par exemple Carter & Saunders 2007) voire leur consacrent un ou plusieurs chapitres (par exemple Mahy & van Regenmortel 2010). Parfois, c'est au sein d'ouvrages généraux abordant le problème de la définition de la vie sous un angle particulier, par exemple celui de l'astrobiologie, que la question de la « vie » des virus apparaît (par exemple Morange 2011). Certains biologistes et certains philosophes des sciences évoquent la question de la nature vivante ou non vivante des virus, le plus souvent dans le cadre d'une réflexion générale sur la définition de la vie, qui correspond parfois à un chapitre dans un ouvrage ou manuel de philosophie de la biologie (par exemple Bedau 2007, Kostyrka 2014). Mais on trouve également des analyses philosophiques du débat actuel dans des articles soulignant l'importance des microbes pour la philosophie de la biologie (Duncan et al. 2013, Dupré & O'Malley 2009). Enfin, dans un récent numéro spécial consacré aux problèmes philosophiques soulevés par les virus (voir notamment Pradeu et al. 2016) et paru dans la revue *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, un certain nombre d'articles soulèvent la question de la nature vivante – ou de la nature d'organisme vivant – des virus ou, plus largement, celle de leur place dans le monde vivant.

Cependant, aucune étude philosophique et historique à notre connaissance n'a cherché à analyser *dans leur ensemble* les débats actuels portant sur la place des virus

dans le monde vivant ni à déterminer *les liens précis entre les débats présents et les débats passés*.

L'approche que nous avons utilisée est d'abord et essentiellement philosophique. Nous avons avant tout cherché à décrire et analyser la manière dont les chercheurs argumentent, la manière dont ils interprètent les données, donnent de la valeur à une technique ou une méthode, élaborent des hypothèses ou choisissent entre différentes hypothèses. En particulier, nous avons examiné comment les concepts sont définis, utilisés et modifiés au sein d'un contexte de recherche donné qui comprend à la fois un ensemble de connaissances biologiques, un ensemble de techniques et de méthodes, mais aussi la formation particulière de la chercheuse ou du chercheur (ou d'une équipe de chercheurs) et une certaine manière de faire de la recherche souvent liée à cette formation ainsi qu'au contexte institutionnel. Mais nous avons souvent remarqué que la formation et le contexte institutionnel ne constituaient en rien des critères suffisants pour expliquer la manière dont les chercheurs formulent leurs hypothèses et choisissent entre différentes hypothèses ou définitions possibles. La manière dont une chercheuse ou un chercheur se positionne au sein des débats sur la place des virus dans le monde vivant est souvent liée à une *décision* qui ne découle pas simplement de la formation suivie et qui n'est pas non plus une simple déduction à partir des données empiriques. Nous avons alors essayé d'identifier ces décisions et d'en rendre raison.

En ce sens, notre approche philosophique des débats emprunte à la philosophie analytique des outils permettant d'analyser de manière logique le raisonnement scientifique, d'en reconstruire les étapes, d'identifier les critères de vérité, de validité ou encore de « scientificité », tout en examinant l'importance du sens des concepts et des mots, mots qui construisent la pensée. Le concept de « bifurcation » proposé par Reichenbach est un exemple d'un tel outil.

Mais notre approche cherche également à reconstruire les étapes de la formation des concepts, au sein d'une époque ou au sein de la pensée d'un chercheur ou d'une chercheuse en particulier. En ce sens, c'est également à l'épistémologie historique que

nous devons la méthode utilisée pour nos recherches, telle qu'elle est illustrée par exemple par Georges Canguilhem dans *La Formation du concept de réflexe aux XVII^e et XVIII^e siècles* (1977 [1955]) ou encore dans « La Théorie cellulaire » (2006 [1945]). Enfin, en cherchant à comprendre la manière dont les chercheurs s'opposent sur les différentes questions concernant la place des virus dans le monde vivant, nous avons également été guidée par les analyses du philosophe des sciences Gaston Bachelard, également considéré comme l'un des représentants de l'épistémologie historique. Bachelard souligne l'importance d'une analyse de « l'esprit » scientifique, pas seulement dans ses étapes purement logiques, mais aussi dans ses résistances à certaines idées ou au contraire dans son attachement à certaines idées (Bachelard 1972). Sans faire pour autant une « psychanalyse » de l'esprit scientifique, nous avons essayé de comprendre ce qui pousse une chercheuse ou un chercheur à refuser (ou à ne pas entendre) un contre-argument ou une hypothèse adverse, et à parfois s'attacher à une conception ou une idée.

Si notre méthode est essentiellement philosophique, nous avons également emprunté à l'histoire et à la sociologie certains outils et certaines exigences, notamment par le fait d'intégrer à notre analyse les travaux d'historiens et de sociologues des sciences. Ainsi, l'importance des techniques mais aussi du contexte social, politique et institutionnel a été par exemple très bien soulignée par Angela Creager dans son étude des recherches sur le virus de la mosaïque du tabac. Par ailleurs, nos recherches s'appuient en partie sur des interviews faites auprès de différents chercheurs impliqués dans les débats, et nous avons également utilisé des outils d'analyse bibliométrique pour évaluer, d'un point de vue quantitatif, l'importance des débats à différentes époques. Cependant, cette thèse reste avant tout une thèse de philosophie des sciences, même s'il est délicat parfois de ne pas faire se rejoindre l'histoire et la philosophie des sciences, comme en témoigne le mouvement de l'épistémologie historique mais aussi les travaux du groupe « &HPS » qui visent à intégrer l'histoire des sciences et la philosophie des sciences.⁸

⁸ <http://integratedhps.org/en/>

Organisation de la thèse

Cette thèse est organisée de manière à la fois thématique et chronologique. Les chapitres suivent un ordre chronologique, ce qui répond au premier objectif de nos recherches tel que nous l'avons décrit dans cette introduction. Mais l'intérieur de chaque chapitre est organisé de manière thématique, en se concentrant soit sur un problème (celui du rôle des virus dans les origines de la vie ou celui du débat sur la nature des virus *comme organisme ou comme molécule* par exemple), soit sur un groupe de recherche, soit sur un virus en particulier.

Le premier chapitre examine la manière dont était utilisé le terme « virus » avant la découverte de ce qu'on appelle justement aujourd'hui les « virus », soit avant la fin du 19^e siècle. Nous décrivons les théories relatives aux êtres vivants minuscules supposés être les « germes » de la contagion et les débats sur la nature vivante ou non vivante de ces germes. En particulier, nous insistons sur le fait que le terme « virus », quoique désignant majoritairement un germe vivant ou « microbe », a pu parfois être utilisé pour désigner un agent pathologique qui serait différent des microbes étudiés à l'époque, en particulier les bactéries et les protozoaires.

Le second chapitre analyse avec précaution le contexte de la « découverte » des « virus ultrafiltrables », aussi parfois appelés « inframicrobes », à la fin du 19^e siècle en insistant sur le contexte théorique et technique de l'époque mais aussi sur les travaux particuliers de certains chercheurs qui ont fait apparaître ces « virus » capables, à l'inverse des bactéries, de passer les filtres des bougies utilisées à l'époque, comme des *anomalies* qui demandaient à être expliquées. En soulignant les rôles importants joués par certains virus, notamment un virus de plante (le virus de la mosaïque du tabac) et les virus de bactéries (ou « bactériophages »)⁹, nous retraçons les débats sur la nature de ces virus ultrafiltrables : sont-ils des agents fluides ou corpusculaires ?

⁹ Il faut préciser que les bactériophages, du nom que le biologiste Félix d'Hérelle leur a donné, sont loin d'avoir été acceptés immédiatement comme étant des « virus » (l'existence même d'une catégorie « virus » et de sa pertinence étant discutées à cette époque).

S'agit-il de minuscules bactéries ou d'enzymes ? S'il s'agit d'entités vivantes, sont-elles les premières formes de vie qui ont existé ? Ce chapitre s'arrête à la fin des années 1920, soit avant l'annonce, par le chimiste Wendell Meredith Stanley et son équipe, de la cristallisation du virus de la mosaïque du tabac en 1935.

C'est cet évènement, et les débats qu'il a suscité, qui constitue le cœur du chapitre 3, qui examine les débats sur la nature des virus en général au début des années 1930 juste avant cet évènement, afin de voir comment ces débats évoluent jusqu'au milieu des années 1940. La cristallisation d'un virus de plante et les débats qui en résultent sont contrastés par l'examen de la manière dont les virus de bactéries (dont l'appartenance au groupe des « virus » était toujours contestée) et dont les virus d'animaux sont étudiés. Cette comparaison nous permet notamment de mettre en évidence, au-delà des différentes définitions de la vie et des virus qui coexistent, deux « approches » de la vie, centrée pour l'une sur l'organisme vivant, son organisation et son fonctionnement, et pour l'autre sur les interactions évolutives et écologiques entre les êtres vivants, cette dernière approche étant notamment développée par le biologiste Frank Macfarlane Burnet.

Le quatrième chapitre décrit le développement de la « biologie moléculaire », expression qui n'existe pas encore à l'époque, à travers les travaux du « Groupe du Phage », dont l'un des représentants les plus célèbres est Max Delbrück, dans les années 1940 et jusqu'au début des années 1950, soit la période où les rôles respectifs de l'acide nucléique viral et des protéines virales se précisent. Ce chapitre a pour objectif de déterminer si la biologie moléculaire, telle qu'elle est représentée par les travaux du Groupe du Phage, s'accompagne d'une « vision moléculaire » du vivant et dans quelle mesure une telle vision a pu affecter voire contraindre la manière dont les virus étaient conçus. Nous examinons donc en détail les différentes conceptions de la vie et de la nature vivante ou non vivante des virus que les membres du Groupe du phage ont développées.

L'élaboration d'un concept de virus est généralement attribuée au biologiste André Lwoff et plus précisément à son article de 1957. Le chapitre 5 retrace pas à pas les

étapes qui ont conduit Lwoff à formuler un concept de virus à partir notamment de ses travaux sur la lysogénie et de l'héritage laissé par Eugène et Élisabeth Wollman, déportés en 1943 et dont les travaux sur les bactériophages et la lysogénie dans les années 1920 sont présentés notamment au sein du chapitre 2. Ce qui nous intéresse ici est à la fois d'interroger la conception du vivant d'André Lwoff qui accompagne la formation de son concept de virus et en particulier dans quelle mesure cette conception peut être ou non qualifiée de « moléculaire ». Nous examinons également la réception de ce concept, en cherchant à savoir si son élaboration a permis de clore – ou de faire passer au second plan – les débats relatifs à la place du virus dans le monde vivant qui ont lieu dans le premier 20^e siècle.

Le sixième et dernier chapitre examine les débats actuels sur la place des virus dans le monde vivant. Après avoir mis en évidence une relative éclipse des débats sur la nature (vivante ou non vivante) des virus, sur leurs origines et leurs rôles dans les origines de la vie entre les années 1960 et 1990, nous présentons les raisons possibles d'une réapparition de ces questions. Mais nous montrons également que la controverse actuelle sur la place des virus dans le monde vivant se caractérise par l'apparition de nouvelles questions, notamment celle de l'appartenance possible des virus à l'arbre du vivant et celle de l'importance écologique des virus. Nous insistons sur le fait que ces questions sont souvent liées entre elles par les chercheurs, mais de manière parfois très différente. Cela nous permet ensuite de décrire les sources des désaccords entre les biologistes, en examinant précisément leur argumentation et les raisons qui les conduisent à donner une certaine place aux virus dans le monde vivant.

La conclusion revient sur les sources principales des désaccords et examine l'aspect spéculatif des débats, afin de déterminer notamment dans quelle mesure le choix d'une définition de « virus » ou de la « vie » peut avoir un impact sur un programme de recherche.

CHAPITRE 1. LE TERME VIRUS ET LA CONSTITUTION DE LA MICROBIOLOGIE DU 16^E SIECLE AU 19^E SIECLE

INTRODUCTION DE CHAPITRE

Le terme « virus », très ancien, accompagne la mise en place de la microbiologie et de la théorie microbienne des maladies. Cette mise en place se fait très progressivement entre le 16^e siècle et le 19^e siècle. Le premier objectif de ce chapitre est de montrer comment le terme virus évolue au cours de ces quatre siècles, et les différents sens qu'il prend. « Virus » alors n'a pas le sens qu'on lui donne aujourd'hui : je m'attacherai ainsi à éviter les contre-sens historiques qui « plaquent » le sens moderne de virus sur cette période. Au contraire, l'enjeu est de comprendre tout l'écart entre les usages passés et l'usage moderne du mot virus, et la raison pour laquelle, en dépit de cet écart, c'est ce mot, « virus », qui en est venu à désigner les entités sur lesquelles travaillent aujourd'hui les virologistes. Le second objectif est de montrer comment se met en place le contexte scientifique et technique dans lequel une première « découverte » des virus a lieu dans les années 1890, c'est-à-dire les conditions de possibilités intellectuelles et techniques d'une telle découverte. Ces éléments permettront de comprendre, dans le chapitre suivant, le sens des premières hypothèses faites sur la nature de ces « virus », et de préciser la notion de découverte dans ce contexte.

Plan du chapitre

1.1. Des virus pour expliquer la contagion : du 16^e siècle aux années 1840

1.1.1. Fracastor : les virus, germes de la contagion

1.1.2. La découverte progressive d'un monde vivant invisible

1.1.3. Contagionisme et anticontagionisme au 19^e siècle : deux problèmes distincts

1.1.4. Comprendre la putréfaction à partir de la fermentation : des êtres vivants à l'origine des maladies contagieuses ?

1.1.5. La reformulation de l'hypothèse du *contagium vivum*

1.2. La théorie des germes et l'ambiguïté du mot « virus » (des années 1850 aux années 1880)

1.2.1. L'hypothèse d'une fermentation chimique est vaincue temporairement

1.2.2. Des expériences contre la spontanéité des germes et l'hypothèse des miasmes

1.2.3. A la recherche d'une « preuve parfaite »

1.2.4. Des virus « ou » des organismes ? Controverses autour de la maladie du charbon (1850-1877)

1.2.5. Des virus non vivants ? Virus « inconnus dans leur nature propre » et virus-vaccins

1.1. DES VIRUS POUR EXPLIQUER LA CONTAGION : DU 16^E SIECLE AUX ANNEES 1840

Le mot *virus*, d'origine latine, est ancien. On le trouve dans un traité de Cicéron (106 av. J.-C. - 43 av. J.-C.) datant de 44 av. J.-C. (*Laelius, sur l'Amitié*), dans le *De la Nature des choses* de Lucrèce (98 ? - 55), dans les *Georgiques* de Virgile (70 av. J.-C. - 19 av. J.-C.) datant probablement de 29 av. J.-C., ou encore dans l'*Histoire Naturelle* de Pline l'Ancien (23 - 79), écrite vers 77. Le mot prend souvent le sens de « venin » ou « poison », au sens propre ou au sens figuré. Mais le terme, très vague, peut aussi signifier « suc, humeur ou jus », « puanteur, mauvaise odeur, infection », ou encore « semence ».¹

Ce n'est que plus tard, notamment à partir du 16^e siècle, que le terme, tout en conservant un sens assez vague, voit son contexte d'utilisation devenir plus précis : « virus » est alors souvent utilisé dans les discours cherchant à expliquer les maladies dites « contagieuses ». Or l'existence de telles maladies, dont les premières mentions sont très anciennes, a longtemps été mise en doute. La contagion² existe-t-elle réellement, et si oui, quels en sont les mécanismes ? Selon Thomas Brock, les débats sur la réalité et les mécanismes de la contagion auraient été particulièrement vifs à partir de la fin du 15^e siècle, époque qui coïncide avec l'identification de la syphilis en Europe : l'introduction de cette maladie sur le continent européen, et ses ravages, auraient ainsi fortement contribué à faire reconnaître l'existence du phénomène de la contagion et à en chercher l'explication (Brock 1999 [1961], p. 3). Les débats sur ce phénomène, ouverts à la fin du 15^e siècle – qui est aussi le siècle où sont introduites les quarantaines – ont duré jusqu'au 19^e siècle où la théorie des germes a donné un ancrage scientifique et expérimental aux théories « contagionistes. »³ C'est donc dans

¹ L'essentiel de ces données est fournie par le dictionnaire latin-français *Le Grand Gaffiot*, de Félix Gaffiot aux éditions Hachette.

² Le mot « contagion », comme le précise William Bulloch, n'a pas toujours été associé à la maladie, pouvant désigner la simple communication du froid ou du chaud par exemple (Bulloch 1960 [1938], p. 3). Ici, sauf précision explicite, le terme contagion est pris comme se référant essentiellement à la maladie.

³ Erwin Ackerknecht remarque cependant que le déclin de « l'anticontagionisme » précède les « découvertes décisives de Pasteur, Koch, etc. » (Ackerknecht 2009 [1948], p. 17) : on ne saurait donc, sans simplification excessive, faire dépendre le triomphe du contagionisme et la reconnaissance de la contagion du seul avènement de la théorie des germes.

le contexte problématique de la reconnaissance et de l'explication de la contagion que le mot virus a pris un sens plus précis.

Avant d'examiner l'évolution du mot, il est nécessaire de souligner en quoi le phénomène de la contagion était considéré comme problématique. Il l'est d'abord en raison du caractère presque magique, du moins difficilement explicable, du passage d'une maladie entre différents individus. Mais il faut également souligner deux éléments importants qui ont contribué à faire de ce phénomène un problème. D'une part, les différentes conceptions des maladies et de leurs origines, dans une large mesure inspirées des écrits d'Hippocrate, pouvaient s'opposer à l'idée de leur transmission interindividuelle, soit en faisant de la maladie un déséquilibre interne au corps malade – qu'il s'agisse d'un déséquilibre des humeurs, des « esprits » ou des organes – soit en faisant de l'air (vicié) la cause et la source de la maladie. La contagion devenait difficilement pensable dans la première conception, et inutile dans la seconde : comment un déséquilibre interne, propre à un certain corps, pourrait-il être transmis à d'autres corps ? Et si c'est l'air qui, par sa qualité, peut engendrer les maladies, pourquoi aurait-on besoin de postuler l'existence de « contagés » qui passeraient d'un corps à un autre, puisque l'air entoure tous les individus et suffit à expliquer qu'une même maladie soit partagée, si un même air est partagé ?

Bien sûr, ces deux conceptions ne sont pas sans difficulté, et en particulier aucune n'offre d'explication suffisante et satisfaisante de ces événements dramatiquement mortels que sont les épidémies. À l'inverse, la contagion semblerait s'imposer comme l'explication la plus évidente des épidémies, évidente au point de s'imposer parfois contre les croyances ou lois religieuses, comme le rappelle Patrick Berche, rapportant les propos de Ibn al-Khatib, médecin de l'Espagne musulmane du 14^e siècle :

Il en est qui se demandent comment nous pouvons admettre la théorie de la contagion alors que la loi religieuse la nie. A cela je répondrai que l'existence de la contagion est établie par l'expérience, par la recherche, par le témoignage des sens et des rapports dignes de foi. Ce sont là des arguments solides. Le fait même de la contamination apparaît clairement quand on remarque que le contact avec les malades suffit à donner la maladie, alors que l'isolement vous maintient à

l'abri de la contagion d'une part, et de l'autre que le mal peut se transmettre par les vêtements, la vaisselle et les boucles d'oreilles. (Ibn al-Khatib, *cit. in* Berche 2007, p. 35)⁴

1.1.1. Fracastor : les virus, germes de la contagion

L'hypothèse de la contagion aurait été facilement admise si, comme l'indique ce médecin du 14^e siècle, la contagion ou « contamination » était toujours associée au contact et empêchée par l'isolement : mais souvent, la maladie progressait en dépit des cordons sanitaires et s'arrêtait là où il n'y en avait point. Cette incohérence, et bien d'autres (voir notamment Ackerknecht 2009), ont largement contribué à faire préférer, et ce jusqu'au 19^e siècle, une conception plus « miasmatique » des maladies, où l'on substituait aux quarantaines des mesures sanitaires diverses qui semblaient souvent plus efficaces (Ackerknecht 2009, p. 12). Néanmoins, en dépit de ces difficultés, le contagionisme a eu ses défenseurs, qui ont tenté d'expliquer par quels moyens la contagion pouvait se faire.

Mais comment expliquer ce phénomène, à supposer qu'il existe, en particulier dans le cas si étrange des maladies qui semblent être transmises sans contact, à distance ?

C'est précisément la question que se pose Girolamo Fracastoro (1478 - 1553) ou Fracastor, médecin et poète de Vérone, dans les trois livres, écrits en latin, de son traité *De la Contagion, des maladies contagieuses et de leurs remèdes*⁵ (1893 [1546]) : il existerait des « virus » (*virus*) ou « germes de la contagion » (*seminaria contagionis*) qui, passant d'un individu à un autre, reproduiraient une maladie absolument

⁴ Ibn al-Khatib (1313 - 1374) était un médecin du royaume de Grenade. Patrick Berche ne donne pas la référence de cette citation ; nous renvoyons donc à la bibliographie à la fin de son ouvrage. Malgré les difficultés à reconnaître l'existence de la contagion, les premières mesures d'hygiène destinées à empêcher la transmission des maladies d'un individu à un autre sont très anciennes, et au 14^e siècle, elles se renforcent considérablement suite à de grandes épidémies (peste en 1347, vérole, etc.).

⁵ Le titre original est : *De contagione et contagiosis morbis et curatione*. Les mots *contagione* et *contagiosis* sont parfois traduits, à tort, par « infection » et « infectieuses » : Fracastor parle de contagion, et non d'infection, termes qui chez lui, comme chez bien d'autres auteurs de l'époque – et ce jusqu'au 19^e siècle – prennent des sens bien distincts, sens que nous préciserons dans le cours de ce chapitre.

semblable. Ce texte et son auteur sont souvent considérés comme des « précurseurs » de la théorie des germes, notamment par l'usage que fait Fracastor des mots *seminaria* (traduits par « germes ») et *virus*. Thomas Brock, auteur de *Milestones in Microbiology*, écrit ainsi : « l'idée que les germes engendrent et propagent d'autres germes exactement comme eux est prophétique, bien que non fondée sur de l'observation directe » (Brock 1999 [1961], p. 75).⁶ Jacques Bejot, l'un des auteurs de l'article « Bactériologie » de l'*Encyclopedia Universalis*, va dans le même sens.

En fait, le premier grand précurseur de la bactériologie fut Jérôme Fracastor, ou Fracastorius, de Vérone. Dans son traité sur les maladies contagieuses, *De contagio et contagiosis morbis* (1546), il affirme l'existence de très petits organismes vivants, invisibles, capables de se reproduire et de se multiplier, qu'il appelle *contagium vivum*, ou *seminaria contagionis*. Il les rend responsables de la syphilis et de la tuberculose : trois siècles avant Pasteur, apparaît ainsi, pour la première fois, la notion de microbes pathogènes. (Lavergne et al. 2018)

Cette interprétation est d'ailleurs présente dès la fin du 19^e siècle et on la retrouve dans l'édition française de l'ouvrage de Fracastor, établie et commentée par le médecin Léon Meunier qui voit en Fracastor « le premier précurseur des théories actuellement régnantes sur l'infection et la contagion » (Meunier 1893, Avant-propos, p. VI). Ces affirmations⁷ méritent pourtant d'être un peu nuancées, en montrant le plus précisément possible le sens que Fracastor donne aux mots virus et germes et le contexte intellectuel dans lequel il les utilise.

Tout d'abord, le support de la contagion, le *virus* (le terme est souvent employé au singulier) ou les *seminaria*, est pour Fracastor à nettement distinguer des « poisons ». La première raison en est qu'un poison ne donne pas lieu à un phénomène de contagion, mais seulement, au mieux, à une « infection » :

⁶ Cette interprétation des travaux de Fracastor semble très répandue : c'est également celle de William Bulloch, auteur d'une célèbre *History of bacteriology* (1960 [1938]), et celle de Patrick Berche, dans son ouvrage *Une Histoire des microbes* (2007).

⁷ Il existe en réalité des nuances et différences fortes entre ces interprétations, dont la présentation successive pourrait laisser penser qu'elles sont équivalentes. Ces différences seront précisées plus loin.

Il y a eu contagion quand un même virus⁸ a touché l'un et l'autre individu. Aussi ceux qui meurent après avoir absorbé du poison, nous disons qu'ils ont pu être infectés, mais nous ne disons pas qu'ils ont subi l'action de la contagion. (Fracastor 1893 [1546], p. 4)

Grâce au phénomène de la contagion, Fracastor restreint l'usage du mot « virus », qui prenait souvent le sens vague de « poison », au seul contexte des maladies contagieuses, lui apportant une plus grande force explicative. Mais en employant à la fois le mot virus et les termes de « germes » (*seminaria*) ou de « particules » (*particulae*), il précise encore le sens à donner au mot « virus » : il ne désigne ni un fluide ni un air vicié (« miasme »), termes auxquels de nombreuses maladies étaient rapportées, par Hippocrate et bien d'autres après lui. Le support de la contagion, le virus, est quelque chose de solide, de matériel, même si l'on ne peut l'observer en raison de sa taille infiniment petite. Virus désigne donc le support matériel infiniment petit de la contagion.

Mais que sont exactement ces particules, d'où viennent-elles, et en quoi permettent-elles concrètement d'expliquer la contagion ? N'ayant aucun accès direct à ces particules, Fracastor choisit d'aborder en premier lieu l'un seulement des trois modes de contagion, celui qui est le plus facile à appréhender : la contagion par contact (les deux autres étant la contagion par foyer et la contagion à distance). L'exemple analysé est celui de deux fruits, dont l'un, pourri, transmet une pourriture semblable au second fruit. Pour Fracastor, on a bien là un cas de contagion, car celle-ci consiste précisément dans le passage d'un individu à un autre d'une infection semblable (Chapitre I) – Fracastor utilise le mot infection dans un sens très proche de son étymologie, signifiant « qui (se) fait à l'intérieur ». La pourriture du premier fruit est expliquée par l'action d'une chaleur extérieure, qui provoque l'altération de particules infiniment petites situées à l'intérieur du fruit (d'où le terme d'infection), et la modification de leur combinaison.

⁸ Fracastor, dans le texte latin, utilise ici le mot *venetium*, qui signifie vice, défaut. Il emploie également le terme *virus*, la première occurrence du mot étant au chapitre IV du Livre I, p. 14.

La putréfaction est une sorte de dissolution de combinaison par l'évaporation de la chaleur et de l'humidité innées. Le principe de cette évaporation est toujours une chaleur étrangère venant soit de l'air, soit de l'humidité ambiante. (Fracastor 1893 [1546], p. 10)

Les particules à l'intérieur du fruit, échauffées, voient leur combinaison dissoute et s'évaporent : parvenues à la surface du premier fruit, celles qui sont chaudes et humides contaminent le second fruit qui est juste à côté, tandis que les particules qui sont chaudes et sèches brûlent, sans contaminer. Cette contamination est d'autant plus efficace que l'« analogie » entre les deux fruits est forte : Fracastor semble ici emprunter aux alchimistes les notions d'affinité, de correspondance, de sympathie et d'antipathie, déjà appliquées par Paracelse (1493 - 1541) au domaine de la médecine. L'Adresse au Prince, qui précède le Livre Premier de l'ouvrage de Fracastor, va dans ce sens.

À ce travail [sur la contagion], j'ai ajouté un commentaire, à mes yeux non moins important, sur l'attraction et la répulsion des choses, qu'on appelle sympathie et antipathie, commentaire sans lequel la nature des contagions ne me paraissait devoir être clairement recherchée et démontrée. (Fracastor 1893 [1546], Adresse au Prince, pp. XVII-XVIII)

Cet aspect de l'explication que Fracastor donne de la contagion est peut-être justement ce qui apporte une première nuance à la qualification de précurseur : Fracastor ne pense pas en terme de « spécificité » comme le feront les microbiologistes du second 19^e siècle, mais en terme d'analogie et d'affinité. Plus précisément, la relation qui est soulignée par Fracastor n'est pas celle entre le germe et l'individu infecté, mais celle entre les différents individus infectés : il est plus question d'affinité entre les individus malades que de spécificité du germe pour tel individu ou telle partie de l'individu.

Mais une deuxième nuance nous paraît encore plus significative : elle concerne l'origine des germes. Les germes des microbiologistes du second 19^e siècle sont des agents pathogènes « étrangers » au corps malade : le terme d'infection et l'expression

« agent infectieux » se rapportent alors également à l'idée d' « entrer dans ».⁹ Pour Fracastor, en revanche, les germes de la contagion ont une origine plus trouble : ils proviennent d'abord du premier corps « infecté », de son *intérieur*, où les particules échauffées ont été altérées pour *devenir* des germes de contagion ; et ce n'est que lorsque les germes (du premier corps) contaminent le second et y pénètrent que l'on peut penser ces germes comme « extérieurs » et « étrangers ». Autrement dit, les germes de la contagion sont *d'abord* des particules du corps. Ce sont

des infiniment petits, qui ne tombent pas sous nos sens, qui ou naissent dans notre corps, ou y sont apportés du dehors et l'infectent et vont reproduire – germes de la contagion – une maladie absolument semblable chez un autre. (Fracastor 1893 [1546], Livre II, cité dans l'Avant-propos par Léon Meunier, pp. VI-VII)

L'idée que les germes « naissent dans notre corps » est également soulignée par Léon Meunier.

Les phénomènes de la contagion sont d'ordre tout à fait intime et se produisent dans la substance même des corps. Etant donné que les corps sont composés de

⁹ Le terme « étranger », relativement aux germes étudiés par les microbiologistes à la fin du 19^e siècle, signifie que les microorganismes (également appelés « virus » comme nous le verrons) ne sont pas des produits du corps malade : ils sont des êtres vivants « à part », menant une vie séparée (dans une certaine mesure). Cependant, « étrangers » n'est pas forcément synonyme d' « extérieurs ». L'*origine « géographique »* de ces germes est d'ailleurs l'un des points de désaccord entre Koch et Pasteur sur l'étiologie des maladies infectieuses, comme le montre très bien J. Andrew Mendelsohn (2002). Les écoles de Pasteur et de Koch reconnaissaient tout à fait le fait que la virulence des microorganismes pouvait varier (contrairement à ce que de nombreuses histoires de la « théorie des germes » laissent penser), mais le rôle de cette virulence variable dans l'étiologie de la maladie n'était pas le même pour Koch et pour Pasteur. Selon Pasteur, il était possible qu'un germe soit *déjà présent* dans le corps (animal), présence qui correspond à l'idée de « prédisposition » (le germe étant « prédisposé » dans le corps), et que la maladie résulte d'un changement (une augmentation) dans la virulence du germe en rapport avec le milieu. Mais Koch pensait davantage l'étiologie des maladies infectieuses en termes d' « invasion » que de « prédisposition », la variation de la virulence du germe en fonction du milieu et de l'hôte étant secondaire par rapport à l'invasion du germe. « Admettre la prédisposition occasionnelle, comme une sorte d'appendice de son principe de cause spécifique, c'était se tenir à la notion d'étiologie comme "invasion" microbienne (le mot est de Koch). Par contraste, admettre la prédisposition dans l'équation étiologique par le biais de la virulence variable, c'était également laisser supposer que des microorganismes atténués, potentiellement dangereux, étaient plus ou moins ubiquitaires et souvent même originaires de l'hôte. Cela était certainement la manière dont les pasteurien avaient formulé la théorie en 1881 et enseigné après 1889. Il n'est pas difficile de comprendre ce qui ennuyait Koch et les bactériologistes dans le même état d'esprit au sujet de cette possibilité. Quel sens pourrait avoir la police médicale, et encore moins l'éradication, dans un tel monde ? » (Mendelsohn 2002, p. 16).

molécules très petites, c'est dans ces molécules mêmes que se produisent ces phénomènes, grâce à des infiniment petits qui agissent sur le mixte et en amènent la dissolution. (Meunier 1893, Avant-Propos, p. VII)

Les germes de Fracastor sont ainsi bien différents de ceux de Koch, de Pasteur et de bien d'autres microbiologistes : ils en diffèrent par leur origine (dans le corps) et par leur mode d'action (dissolution de combinaison).

Enfin, une troisième nuance, elle aussi de grande importance, doit être apportée : Thomas Brock et Jacques Bejot, cités plus haut, soulignent respectivement chez Fracastor l'idée que les germes « engendrent » d'autres germes semblables et l'idée que les germes sont de petits organismes vivants capables de « se reproduire ». Le terme « engendrer » que Brock reprend à Fracastor est porteur d'une ambiguïté – s'agit-il d'êtres vivants ? – que Bejot fait disparaître en utilisant le terme « se reproduire ». Or à la lecture du traité de Fracastor, il n'est pas du tout évident que les germes ou virus soient « vivants », ni qu'ils soient des « organismes », ni encore qu'ils « se reproduisent ». Certes, Fracastor emploie à maintes reprises l'expression : les germes « engendrent d'autres germes » (le verbe latin conjugué est *generant*). Mais il ne semble pas que le verbe engendrer soit utilisé comme synonyme de « se reproduire ». Au contraire, dans les descriptions que donne Fracastor, les germes engendrent d'autres germes au sens où les particules chaudes et humides transforment d'autres particules, grâce à leur chaleur et leur humidité : il y aurait ainsi davantage une conversion chimique qu'une reproduction biologique. Si tel est bien le cas, alors les virus de Fracastor diffèrent « par nature » des germes du 19^e siècle. Du moins, il y a, des uns aux autres, une différence aussi grande que celle que la biologie actuelle fait entre le chimique et le biologique (même si la frontière entre ces deux domaines est difficile à placer).

Ces nuances étant apportées, il reste que Fracastor a grandement influencé les futurs contagionistes. Cependant, il est tout aussi important de comprendre la distance qui existe entre différentes idées ou conceptions que leur proximité. Fracastor est un précurseur et a été considéré comme tel par beaucoup, mais il est nécessaire aussi de

mesurer la distance qui sépare l'idée de *seminaria* ou *virus* qu'il expose de celle de « germe », telle qu'elle est développée dans le second 19^e siècle. Plus encore, l'intérêt de la conception de Fracastor réside tout autant dans sa cohérence interne que dans sa proximité avec les futures théories – et c'est cette cohérence qui est mise à l'épreuve lorsque Fracastor aborde les phénomènes plus polémiques de contagion par foyer et à distance. Si les germes sont des particules ou combinaisons de particules chaudes et humides, comment peuvent-ils conserver ces propriétés (et donc leur caractère contagieux) suffisamment longtemps pour que la contagion puisse se faire de façon non immédiate, avec un délai plus ou moins important ? Faut-il admettre que les virus sont *de nature différente* selon le mode de contagion ?

C'est l'hypothèse que Fracastor aborde dans les chapitres IV à VII du Livre Premier, pour finalement la réfuter : certes, les germes impliqués dans les différents modes de contagion se distinguent par des *degrés* de viscosité variables (permettant une plus ou moins grande persistance dans le milieu où ils se trouvent), mais tous ont en commun d'être des particules chaudes et humides.

Tels sont les germes des contagions ; tous par eux-mêmes sont vifs¹⁰, quoique constitués d'une façon épaisse et visqueuse ; eux aussi deviennent actifs à la chaleur de l'animal qui subtilise leur combinaison et unit les parties semblables ; tels en effet, ces germes ont une grande puissance contre les humeurs et les esprits. (Fracastor 1893 [1546], p. 39)

Fracastor donne ainsi une consistance (matérielle) et un rôle (dans la contagion) aux virus. Un virus, pour ce poète et médecin du 16^e siècle, est synonyme de « contage » ou « germe de la contagion ». Cependant, l'œuvre de Fracastor ne met pas un terme aux débats sur la contagion, ni ne fixe durablement et définitivement le sens et l'usage du mot virus : jusqu'au 19^e siècle, « virus » peut encore désigner tantôt un fluide (poison), et tantôt un solide (germe). D'autre part, même si ce mot est souvent synonyme de « contage », il arrive qu'à l'inverse un virus soit ce qui cause un mal ou

¹⁰ « Vifs » est la traduction de Léon Meunier, mais le terme latin *acria* pourrait être plus adéquatement traduit par « âcres », moins ambigu car ne pouvant signifier « vivants ».

une maladie *sans être le support d'un phénomène de contagion*. Usages et sens du mot virus sont donc loin d'être fixés pendant les siècles qui suivent les travaux de Fracastor.

Pourtant, au cours des 17^e et 18^e siècles, des savoirs et techniques se développent qui, sans être alors reliés au problème de la nature des virus ou des contagions, auront par la suite, c'est-à-dire essentiellement au 19^e siècle, une grande influence sur la manière dont cette nature sera questionnée, expérimentée et conceptualisée. Ces techniques et savoirs, ce sont tous ceux qui contribuent à la découverte et à la connaissance d'un monde « invisible » : le monde des petits êtres vivants.

1.1.2. La découverte progressive d'un monde vivant invisible

Alors qu'il ne s'intéressait pas particulièrement aux maladies infectieuses et à leurs causes, le drapier flamand Antonie van Leeuwenhoek (1632-1723) est souvent considéré comme l'un des premiers à avoir mis en évidence l'existence d'un monde vivant invisible à l'œil nu car infiniment petit. Comme le note Thomas Brock : « Son travail, publié dans les *Philosophical Transactions of the Royal Society*, fut largement diffusé et eut une grande influence sur les futurs chercheurs » (Brock 1999, p. 11). Pourtant, si les travaux de Leeuwenhoek ont une influence certaine sur un grand nombre de recherches ultérieures, leur impact sur la conception des contagions reste pendant longtemps très limitée.

Observant des infusoires¹¹ dès 1674, il est le premier à décrire ce qu'on appellera au 19^e siècle des bactéries, observées dans une infusion de poivre décrite dans la Lettre du 10 juillet 1676.¹² Ces petites créatures, se déplaçant lentement d'avant en arrière, sont comparées par Leeuwenhoek, avec précaution, à de tout petits vers. « Si

¹¹ Du latin *infusorius*, ce terme désigne tout animal très petit – aujourd'hui, tout eucaryote unicellulaire – qui vit et se développe dans des infusions végétales. Source : Trésor de la Langue Française Informatisé.

¹² Thomas Brock ne fait pas mention de cette lettre et cite plutôt la Lettre du 9 octobre 1676 et la Lettre du 17 septembre 1683. Selon lui, « les observations présentées [dans ces deux lettres] sont celles qui sont le plus susceptibles de représenter des descriptions de bactéries » (Brock 1999, p. 10). Il y aurait donc une ambiguïté dans la Lettre du 10 juillet 1676, citée ici par Patrick Berche : les êtres vivants décrits dans cette lettre pourraient, contrairement à ce qu'affirme Berche, ne pas être des bactéries.

je pouvais établir une comparaison, je dirais que ces petits êtres sont à l'anguillule de vinaigre ce qu'un ver est à l'anguille » (Leeuwenhoek, Lettre du 10 juillet 1676, *cit. in Berche 2007*, p. 22).¹³ Dans la Lettre du 9 octobre 1676, une nouvelle description insiste sur la taille très petite de ces êtres vivants : « ... je trouvais une grande quantité de [ces créatures vivantes] dans une goutte d'eau, où ils n'étaient pas moins de 8 à 10 000, et ils apparaissaient à mes yeux, à travers le Microscope, comme le sable ordinaire apparaît à l'œil nu » (Leeuwenhoek 1677, *cit. in Brock 1999*, p. 9). L'observation de bactéries à cette époque, avec les « microscopes »¹⁴ qu'utilisait (et fabriquait) Leeuwenhoek, était pourtant une véritable gageure :

Il est étonnant que van Leeuwenhoek ait été capable de voir des bactéries, étant donné qu'il construisait des microscopes à lentille unique, plutôt que le type composé utilisé aujourd'hui. C'est uniquement par sa capacité exceptionnelle de constructeur de microscope qu'il était capable d'atteindre le haut niveau de résolution nécessaire pour voir les bactéries. (Brock 1999, p. 11)

Les microscopes de Leeuwenhoek, simples donc (une seule lentille) et non composés, permettaient de grossir de 50 à 500 fois l'objet observé, à l'aide d'une lentille convexe. Grâce à eux, Leeuwenhoek décrit les bactéries ainsi que les

¹³ Berche ne donne pas la référence de cette lettre. Nous renvoyons donc à sa bibliographie générale.

¹⁴ Si les loupes et les lunettes sont anciennes, l'apparition des premiers microscopes est beaucoup plus tardive. La fabrication des premiers microscopes est souvent attribuée – quoique de manière débattue – au fabricant de lunettes Zacharias Janssen (entre 1580 et 1588 – entre 1631 et 1638), ou encore à Galilée qui, après avoir conçu la lunette astronomique en 1610, aurait eu l'idée de construire un instrument semblable pour étudier ce qui est si petit qu'on ne peut le voir à l'œil nu. Il est cependant délicat de dater l'apparition du microscope sans s'être auparavant entendu sur la définition de cet instrument. Par exemple, Fracastor utilisait un appareil optique à deux lentilles très rudimentaire qui pourrait être considéré comme un des ancêtres du microscope, voire comme un microscope. A l'inverse, l'instrument souvent utilisé par Leeuwenhoek s'apparenterait plus à une lentille qu'à un microscope. Selon Philippe Hamou, l'invention du microscope n'est pas celle d'un instrument, qui existe déjà depuis longtemps, mais celle d'un usage et d'un besoin : « Si le mot peut s'appliquer à bon droit aux instruments technologiquement très rudimentaires de l'observateur hollandais, il n'y a pas de raison particulière de refuser d'appeler « microscope » la simple loupe, la lentille convexe connue des artisans lunetiers depuis le 13^e siècle et qu'on désigne au début du 17^e siècle sous le nom de « lunette à puce ». Autrement dit, à moins d'accorder de façon historiquement induite au seul microscope composé l'appellation légitime de « microscope », il faut reconnaître que le microscope comme objet technique disponible préexiste à son usage durant plusieurs siècles. [...] La première histoire de la microscopie est donc en fait essentiellement l'histoire de l'invention d'un besoin et d'un usage pour le microscope : c'est une histoire intellectuelle et philosophique, beaucoup plus que l'histoire d'un progrès technologique » (Hamou 2001, p. 102).

protozoaires¹⁵ tout en essayant de bien distinguer les différentes sortes de « créatures » qu'il observe. C'est par exemple le cas dans la Lettre du 17 septembre 1683 : alors que les plus gros ont la forme de bâtonnets, d'autres sont allongés mais plus petits, et d'autres encore, qui sont le plus probablement les bactéries, sont si petits que Leeuwenhoek admet avoir du mal à en distinguer la forme : « je ne pouvais bien en distinguer la forme, car parfois cela semblait être un ovale, et parfois un cercle » (Leeuwenhoek 1684, *cit. in* Brock 1999, p. 10).

Les observations de Leeuwenhoek ont conduit progressivement à une première classification du monde des animalcules : d'un côté, les animalcules « juvéniles, extrêmement petits » correspondent aux bactéries ; et de l'autre, les plus gros correspondent aux protozoaires et aux champignons microscopiques.¹⁶ Les travaux de Leeuwenhoek n'ont cependant pas pour objectif de comprendre le rôle de ces êtres vivants dans les maladies : la classification qu'il propose est bien plus le fruit des préoccupations d'un naturaliste que de celles d'un médecin. Leeuwenhoek, en étudiant les animalcules présents sur les dents, ne cherche en effet aucune pathologie associée : il décrit et classe. Le problème du lien des animalcules avec des maladies est laissé hors de son champ d'investigation¹⁷ : « Van Leeuwenhoek n'a pas lui-même spéculé sur [...] leur relation à la maladie, bien que de nombreux chercheurs aient considéré que ces organismes auraient pu être impliqués dans les maladies infectieuses » (Brock 1999, p. 11).

¹⁵ Les bactéries sont aujourd'hui rattachées au domaine des procaryotes, tandis que les protozoaires sont des eucaryotes unicellulaires. Pour Leeuwenhoek et jusqu'au 19^e siècle, les animalcules sont tous, comme leur nom l'indique, rattachés au règne animal.

¹⁶ A cette division, deux autres catégories peuvent être ajoutées : celle des vers microscopiques, de type anguillule par exemple, que Leeuwenhoek a beaucoup étudiés, et celle des acariens (l'acare de la gale par exemple est connu depuis l'Antiquité, mais n'a été observé qu'au 17^e siècle).

¹⁷ Leeuwenhoek laisse également une autre question hors de son champ principal d'investigation : celle de l'origine des animalcules. « En voyant le nombre considérable de ces animalcules augmenter sans cesse et ne pouvant percevoir le moindre changement de taille, ni détecter quelque animal plus petit, j'en vins à me demander s'ils n'étaient pas tous, pour ainsi dire, formés en même temps. Mais je laisse ce problème à d'autres » (Leeuwenhoek 1677, *cit. in* Berche 2007, p. 22 ; voir également Brock 1999, p. 11). Leeuwenhoek choisit ainsi de rester à l'écart d'une controverse ancienne et qui durera jusqu'au 19^e siècle : celle de la génération spontanée. Les (petits) êtres vivants apparaissent-ils spontanément à partir de la matière sans vie ou sont-ils toujours engendrés par d'autres êtres vivants ? L'existence de la génération spontanée ne sera réfutée que très progressivement notamment par les travaux de Francesco Redi (1626-1698), de Lazzaro Spallanzani (1729-1799) et de Louis Pasteur (1822-1895).

Le mot « virus » n'apparaît donc pas dans les descriptions que fait Leeuwenhoek des animalcules. En revanche, de nombreux chercheurs ont tenté de faire le lien entre les petits êtres vivants et différents contextes de maladie. Mais un tel lien entre maladie et être microscopique est loin d'être aisé à établir. Tout d'abord, cela nécessite de concevoir ces êtres microscopiques comme *cause* de la maladie et non comme *effet* de celle-ci. Les vers et les acariens jouent à cet égard un rôle particulièrement important. Selon Berche, en 1601, Nicola Andrea de Urso expose dans son *De vermibus tractatus (Traité sur les vers)* des preuves de l'implication directe des vers dans la survenue de la maladie (Berche 2007, p. 14) ; et Francesco Redi (1626-1698), dans ses *Observations sur des animaux vivants qui se trouvent dans les animaux vivants* (1664), met en évidence la reproduction sexuée des vers (Berche 2007, p. 15). Ceux-ci n'apparaissent donc pas « spontanément » à la suite de la maladie : ils pourraient en être la cause, une cause qui, en se multipliant dans le corps, le rendrait malade. Les travaux de Redi et de ses prédécesseurs posent les fondations pour que plus tard l'association entre non plus seulement un ver, mais *divers êtres vivants microscopiques*, et une maladie, soit possible.

Mais l'idée d'un rôle causal des vers dans la maladie est en complète opposition avec des siècles de croyance en l'idée que les vers apparaissent par génération spontanée, à la suite de l'apparition de la maladie et non comme cause de celle-ci. En dépit donc des travaux de Redi et d'autres chercheurs, la génération sexuée des vers et leur rôle causal dans les maladies sont loin d'être aisément acceptés. En outre, il n'est pas du tout évident, comme le souligne John Farley, que l'on ait pu extrapoler les résultats et savoirs acquis sur les vers aux êtres vivants microscopiques.

Bien sûr, puisque peu de contagionistes pensaient que les contagés étaient des organismes vivants, il n'y avait pas de raison que cette connexion [entre les vers et les microorganismes] soit faite. Mais il y avait une autre raison rendant improbable que les idées transitent de la parasitologie à la médecine à cette époque. Tous les animaux parasites étaient vus comme appartenant à un taxon *unique* : les Entozoa ou Helminthes. [...] Le parasitisme, par conséquent, n'était

pas considéré comme un style de vie commun à une grande variété de groupes animaux. (Farley 1989, p. 55)

Mais si le lien entre petits animaux microscopiques et maladies est difficile à établir, c'est aussi parce que l'étude de ces minuscules êtres est loin d'être considérée comme sérieuse et « scientifique ». La méfiance envers les microscopes et ce qu'ils permettraient de « voir » est forte à l'époque de Leeuwenhoek, et elle le restera jusqu'au début du 19^e siècle, où Giovanni Battista Amici (1786-1866) adapte au microscope les améliorations que John Dollond (1706-1761) avait apportées aux lentilles (Berche 2007, pp. 23-24). Ces améliorations permettent de corriger en grande partie les aberrations (courbure de l'image sur les bords de la lentille et aberrations chromatiques) des microscopes. Les progrès sont encore plus significatifs en 1830, lorsque Joseph Jackson Lister (1786-1869), père du célèbre chirurgien Joseph Lister, met au point une lentille qui supprime les aberrations chromatiques. Avant ces améliorations, un obstacle technique empêche de concevoir sérieusement les recherches des microscopistes.

Mais l'obstacle est peut-être davantage conceptuel ou « philosophique » que technique : l'usage du microscope, comme le montre Ian Hacking en 1983, nécessite d'apprendre à voir avec cet instrument, c'est-à-dire de comprendre de quelle manière on agit sur les objets observés (Hacking 1989 [1983]). C'est à cette seule condition qu'il devient possible de « voir » avec un microscope. On ne voit pas à travers un microscope comme on voit à l'œil nu ou à travers une vitre transparente : pour que soit reconnue l'utilité des microscopes, il a donc d'abord fallu que soit acceptée l'idée que l'on peut voir autrement que par la vision naturelle.

Philippe Hamou met en évidence une autre raison philosophique à l'origine de la forte méfiance envers les microscopes : avant de reconnaître la fiabilité des microscopes, il faut être d'accord sur leur utilité. Or les conceptions de la matière et de la nature inspirées des théories aristotéliennes conduisaient à nier tout besoin de connaître les composants infiniment petits de la réalité :

La dénonciation vigoureuse des doctrines atomistes par Aristote, et leur recouvrement subséquent par la conception aristotélicienne d'une matière fondamentalement continue et homogène, firent beaucoup pour accréditer l'idée qu'il n'y avait rien à gagner pour la connaissance physique des substances matérielles à considérer la figure de leurs petites parties insensibles. (Hamou 2001, p. 104)

En d'autres termes, il ne serait pas intéressant de chercher à connaître ce qui est en-dessous d'une certaine limite de taille – limite qu'Aristote place à l'acare. Si les microscopes entraînent méfiance et rejet, ce n'est donc pas uniquement en raison de leurs imperfections techniques : de véritables résistances intellectuelles doivent encore être surmontées pour que la valeur de l'instrument puisse être largement reconnue.

Cependant, la connaissance des petits êtres vivants progresse avant même que ces obstacles techniques et résistances intellectuelles ne soient vaincus. Selon Berche (2007, pp. 24-27), au 18^e siècle se met en place, notamment grâce aux travaux de Lazaro Spallanzani (1729-1799), une approche expérimentale, et non plus seulement optique et observationnelle, des êtres microscopiques. Spallanzani met en effet au point une méthode expérimentale lui permettant de distinguer, sans avoir nécessairement besoin de recourir au microscope, bactéries et protozoaires. Cette méthode consiste à porter à ébullition une infusion contenant les animalcules. Spallanzani constate alors que, si les protozoaires sont détruits en une seule minute d'ébullition, les bactéries parviennent quant à elles à survivre jusqu'à 45 minutes dans une infusion végétale portée à ébullition. Ces expériences ne font pas que confirmer la distinction faite par Leeuwenhoek : elles lui donnent un fondement expérimental. En cela, Spallanzani nous semble ouvrir la voie à une nouvelle façon d'étudier (et de classer) les petits êtres vivants. Il ne s'agit plus seulement de les *voir* et d'observer leurs différences ; il faut encore pouvoir agir sur eux de manière contrôlée et reproductible, afin de les identifier expérimentalement. L'existence d'une démarche expérimentale et le développement, au 19^e siècle, d'un ensemble de techniques et

méthodes sont un aspect essentiel de la découverte des virus (au sens moderne) dans les années 1890.

Si au début du 19^e siècle, le lien entre petits êtres vivants et maladies est loin d'être établi, c'est néanmoins sur la base des recherches ayant eu lieu dans les siècles précédents que se repose la question de la nature des contagions. À l'opposition entre fluide et solide s'ajoute alors une autre opposition qui structure les débats sur la nature des contagions, et avec eux les usages du mot virus : celle entre animé et inanimé, entre vivant et non vivant. Ce sont ces usages contrastés, parfois contradictoires du mot virus, tels qu'ils se sont mis en place au 19^e siècle dans un débat qui oppose « contagionistes » et « anticontagionistes » ou « infectionnistes », puis dans la mise en place des fondements de la théorie des germes, que nous voulons examiner maintenant.¹⁸

¹⁸ Deux remarques importantes doivent être faites à propos de ces désignations. Comme le notent les auteurs de *Heredity and Infection*, ces catégories sont loin de rassembler des points de vue unifiés, et il existe bien des formes différentes de « contagionisme » ou d'« anticontagionisme » (Gaudillière & Löwy 2001, Introduction, p. 1). D'autre part, les mêmes auteurs insistent sur le fait que les explications de la transmission des maladies articulent presque toujours deux pôles : l'« hérédité » (ou transmission verticale) et l'« infection » (ou transmission horizontale, autrement dit l'invasion par un agent extérieur de l'intérieur du corps). Dans le débat entre contagionistes et infectionnistes qui nous intéresse ici, nous insistons essentiellement sur le rôle d'agents *extérieurs* dans l'apparition et la transmission de la maladie. Mais il est cependant nécessaire de garder à l'esprit que les explications de la transmission des maladies étaient rarement purement externes ou horizontales : à l'hypothèse de l'action d'agents extérieurs (miasmes, virus, contagions, etc.) s'articulaient des explications en termes de « constitution » du corps, constitution qui reflétait le résultat d'une transmission verticale. « La séparation non problématique entre infection et hérédité était l'exception plutôt que la règle, et se limitait souvent à de courtes périodes ou à des circonstances particulières » (Gaudillière & Löwy 2001, p. 4).

1.1.3. Contagionisme et anticontagionisme au 19^e siècle : deux problèmes distincts

Dans le premier 19^e siècle, les discussions sur la contagion, en particulier – mais pas uniquement – dans le cas des maladies épidémiques, tournent autour de deux problèmes, liés mais distincts.

Le premier problème consiste à se demander s'il est nécessaire - et dans quels cas il est nécessaire - de recourir à l'hypothèse de la contagion pour expliquer l'existence d'une épidémie. Il ne s'agit plus, comme c'était le cas à l'époque de Fracastor, de savoir si la contagion existe, ce qui est désormais admis : « en dépit du nom, aucun des anticontagionistes n'était [au 19^e siècle] un anticontagioniste absolu, niant l'existence de toute maladie contagieuse » (Ackerknecht 2009 [1948], p. 9). L'enjeu des débats est bien plutôt de savoir *quelle* maladie est *vraiment* contagieuse, afin de décider des dispositifs de protection et de prévention à mettre en place pour contenir telle ou telle épidémie.

C'est exactement la question qui est posée lors de la survenue d'une terrible épidémie de fièvre jaune à Barcelone en 1821.¹⁹ Comme l'indique Erwin Ackerknecht, cette épidémie fait l'objet de deux rapports contradictoires. Un premier rapport, contagioniste, conduit à une législation protectrice par le vote d'une loi de quarantaine stricte en 1822, quarantaine visant à empêcher les contagions de s'étendre hors de la zone où la maladie est déjà présente. Un second rapport, anticontagioniste, conteste à l'inverse la nature contagieuse de cette épidémie en affirmant

qu'il n'y avait aucune preuve positive du fait que la maladie avait été importée de Cuba ; que [l'épidémie] pouvait être expliquée de manière satisfaisante par les miasmes de la saleté²⁰ locale, en particulier les égouts ; qu'aucune infection via des foyers n'avait eu lieu durant l'épidémie ; que celle-ci était strictement

¹⁹ On sait aujourd'hui que la fièvre jaune est due à un virus, appartenant au genre des *Flavivirus*.

²⁰ Le mot anglais utilisé ici est « filth ». Ackerknecht note la proximité forte entre une théorie « médicale » de la saleté et une conception sociale de la maladie, et donc le risque de dérive de l'une à l'autre : « d'une théorie miasmatique ou théorie « de la saleté » à un concept purement social, il n'y avait qu'un pas » (Ackerknecht 2009, p. 9). Nous ne développerons pas ici cet aspect pourtant essentiel de l'anticontagionisme.

saisonniers ; que ceux qui veillaient les malades manifestaient une morbidité au-dessous de la moyenne ; et que de nombreux individus étaient frappés pour la seconde fois. (Ackerknecht 2009, p. 10)

La position anticontagioniste insiste ainsi sur les conditions locales et temporelles (saisonniers) de production de l'épidémie, qui trouve sa source non pas dans un « virus » importé, mais dans des miasmes locaux. Au nombre des arguments anticontagionistes figurent également deux idées importantes, comme l'indique le rapport présenté ici. La première idée consiste à souligner qu'une maladie contagieuse ne peut frapper une même personne deux fois, la première attaque ayant en quelque sorte « protégé » l'individu. Si les individus sont donc frappés à nouveau de la *même* maladie, c'est donc que celle-ci n'est pas contagieuse. La seconde idée est que *si* la maladie était contagieuse, *alors* les personnes au contact des malades devraient être particulièrement touchées, les contagions ayant plus de facilité à se transporter vers les individus proches des malades : lorsque ce n'est pas le cas, pourquoi la maladie serait-elle contagieuse ?

Ce premier problème conduit ainsi à classer certaines maladies comme contagieuses et d'autres comme non contagieuses. Charles Maclean, l'un des rédacteurs du rapport anticontagioniste sur l'épidémie de fièvre jaune de 1821, et également ardent défenseur de la non-contagiosité de la peste, établit ainsi une distinction entre maladies « contagieuses » et maladies « épidémiques », ces dernières ne nécessitant pas de faire appel à l'hypothèse de la contagion. Ackerknecht résume ainsi la distinction faite par Charles Maclean.

Alors que les véritables maladies contagieuses (syphilis, variole, etc.) étaient associées à un virus spécifique [...]; avaient un tableau clinique clair ; apparaissaient indépendamment de la saison, de l'état de l'air et d'autres circonstances ; et frappaient un individu une unique fois ; les maladies épidémiques (essentiellement la fièvre jaune, la peste, le typhus et le choléra) avaient des formes changeantes, étaient clairement saisonnières et pouvaient attaquer la même personne de manière répétée. (Ackerknecht 2009, p.15)

La conception de Charles Maclean oppose ainsi miasme et virus à travers des tableaux cliniques différenciés. Ici, le terme virus est clairement utilisé comme synonyme de « contagé ».

Mais au problème de l'identification des maladies contagieuses auxquelles des « virus spécifiques » sont associés s'ajoute un second problème : que sont exactement ces « virus spécifiques » ? Si l'on admet l'existence de la contagion et de contagés ou virus matériels, il faut alors déterminer, en plus de leur composition physico-chimique, leur nature : sont-ils vivants ou non ? Ce problème voit s'affronter les défenseurs de l'idée de *contagium animatum*²¹, « contagé animé », et leurs opposants.

L'hypothèse ou « doctrine » du *contagium animatum* est une très ancienne hypothèse, ancienneté qui lui vaut la critique des anticontagionistes,

souvent à peine conscients du fait que leurs théories étaient, en particulier lorsqu'ils adhéraient à la classique constitution épidémique d'Hippocrate ou aux « influences atmosphériques », encore plus anciennes que le contagionisme.
(Ackerknecht 2009, p. 9)

Mais si ancienne soit-elle, cette hypothèse se trouve considérablement reformulée et modifiée dans le premier 19^e siècle, en raison notamment de la prolifération de travaux conduisant à réinterroger et redéfinir la « vie ». Le début du 19^e siècle voit en effet se construire une science qui prend spécifiquement pour objets la vie et les êtres vivants. La « biologie », dès la fin du 18^e siècle et le début du 19^e siècle²², désigne une science dont l'objectif est, comme l'indique Gottfried Reinhold Treviranus (1776-1837) dans sa *Biologie* (1802), l'étude des « différentes formes et manifestations de la vie » (Treviranus 1802, *cit. in* Gayon 2004, p. 2, note 2). À la question de savoir ce qui est commun à toutes ces formes et manifestations, la théorie cellulaire, construite entre

²¹ On trouve aussi fréquemment, utilisé comme synonyme de *contagium animatum*, l'expression *contagium vivum*, « contagé vivant ».

²² Utilisé au 17^e siècle dans le sens de « biographie », le mot « biologie » sert à désigner la science des êtres vivants de manière explicite et significative en 1802 chez Gottfried Reinhold Treviranus (*Biologie oder Philosophie der lebenden Natur für Naturforscher und Aerzte* [Biologie ou philosophie de la nature vivante pour les naturalistes et les médecins], Göttingen, Röwer, 1802), et Jean-Baptiste Lamarck (dans son *Hydrogéologie* ainsi que dans ses *Recherches sur l'organisation des corps vivants*, ouvrages datés tous deux de 1802 ; Lamarck 1802a & 1802b). Pour davantage de précisions, nous renvoyons notamment à l'article de Peter McLaughlin (2002).

1838 et la fin des années 1850²³, apporte une réponse : toute vie est composée de cellule, et toute cellule descend d'une autre cellule. La vie est donc progressivement construite comme vie cellulaire et répartie en deux règnes : l'animal et le végétal. Mais à cette redéfinition du monde vivant et de la constitution des êtres vivants, s'ajoute l'examen de l'histoire de la vie. L'évolution devient, notamment à la suite de la publication de *L'Origine des Espèces* de Charles Darwin en 1859, une dimension essentielle de la vie et de son étude (Darwin 1992 [1859]). Comment la vie évolue-t-elle ? D'où vient-elle ? Si toute cellule descend d'une cellule préexistante, d'où vient la première cellule ? La vie n'apparaît-elle plus ou apparaît-elle encore ? Ces questions, et l'ensemble des travaux qui leur sont consacrés, contribuent grandement à redéfinir le cadre dans lequel la nature des contagions est étudiée, *et inversement*, les travaux sur les contagions enrichissent ces recherches de nouvelles questions et objections. Nous voulons montrer, dans les paragraphes suivants, comment l'hypothèse du *contagium animatum* se trouve reformulée au cours du 19^e siècle. Ce faisant, nous mettrons en évidence les évolutions des usages et sens du terme « virus ».

1.1.4. Comprendre la putréfaction à partir de la fermentation : des êtres vivants à l'origine des maladies contagieuses ?

Le premier 19^e siècle voit une progressive accumulation de preuves associant de petits êtres vivants à des maladies contagieuses, en particulier chez les plantes (par exemple le mildiou²⁴ de la pomme de terre) mais aussi chez les humains (le rôle des

²³ 1838 est la date de l'ouvrage de Matthias Jakob Schleiden, *Beiträge zur Phytogenesis* (Von Veit, Berlin), où celui-ci montre que les plantes sont composées de cellules. En 1839, T. Schwann établit que les animaux, comme les plantes, sont constitués de cellules (*Mikroskopische Untersuchungen über die Übereinstimmung in der Struktur und Wachstum der Thiere und Pflanzen*, Verlag der Sander'schen Buchhandlung (G.E. Reimer), Berlin, 1839). Une quinzaine d'années plus tard, Rudolf Virchow, s'appuyant sur les travaux de Robert Remak – sans faire mention de celui-ci – énonce l'aphorisme désormais célèbre : « toute cellule vient d'une cellule » (Virchow 1858 ; sur la théorie cellulaire, voir notamment Canguilhem 2006 [1945]).

²⁴ Dès 1813, Thomas Andrew Knight (1759 -1838), horticulteur anglais, émet l'hypothèse que le mildiou, maladie de la pomme de terre, est dû à « une minuscule espèce de *fungus* parasitaire qui se propage comme les autres plantes par des semences » (*cit. in Berche 2007*, p. 40). En 1845, le révérend Miles Joseph Berkeley (1803 - 1889) découvre, après examen au microscope de pommes de terre infectées, un

champignons dans les mycoses cutanées est reconnu dès les années 1840). Ces associations devraient alors conduire à renforcer l'hypothèse d'un matériau contagieux *vivant*. Mais en réalité, cette accumulation ne suffit pas en elle-même à faire reconnaître l'importance des petits êtres vivants dans les maladies et leur transmission. C'est bien plutôt de manière détournée, *via* l'étude de la fermentation, que le rôle d'êtres vivants dans les maladies contagieuses et dans ce qu'on appelait alors la « putréfaction » acquiert le statut d'hypothèse scientifiquement acceptable et testable.

En 1663, le chimiste Robert Boyle (1627 - 1691) écrivait que « celui qui comprend parfaitement la nature des ferments et des fermentations, bien mieux que celui qui les ignore, sera en mesure de rendre compte de divers aspects de plusieurs maladies (fièvre et autre) » (Boyle 1663, *cit. in* Berche 2007, p. 44). Cette affirmation, qui remonte au 17^e siècle, semble être l'une des premières et plus fameuses formulations de l'idée d'une analogie entre les processus de fermentation et de putréfaction. Au 19^e siècle, cette affirmation se traduit d'abord en une théorie « catalytique » de la fermentation et de la putréfaction, selon laquelle ces deux processus sont le résultat de l'action d'agents chimiques, non vivants : les « ferments ». Mais dans les années 1830, cette théorie catalytique est remise en cause par l'observation²⁵ de très petits êtres vivants associés au processus de fermentation : ces petits êtres vivants sont-ils la cause ou l'effet de la fermentation ? Ou sont-ils simplement « spectateurs » du processus, n'y prenant aucune part ? S'ils en sont la cause, alors la fermentation n'est pas un « simple » processus chimique, mais le résultat d'une action biologique portée par des êtres vivants.²⁶

Déterminer la nature des agents de la fermentation est précisément l'un des objectifs de Charles Cagniard de la Tour (1777 - 1859) dans son « Mémoire sur la

champignon. Mais l'idée n'est pas considérée sérieusement, et il faut attendre une expérience d'Heinrich Anton de Bary (1831 - 1888) en 1861 pour que la présence du champignon et sa responsabilité dans la maladie soient mises hors de doute. (Berche 2007, pp. 40-41)

²⁵ Nous verrons, dans la suite de ce chapitre, l'importance de la manière dont les observations peuvent être faites (qualité des microscopes) et de la façon dont elles sont interprétées.

²⁶ Cette opposition entre une explication chimique et une explication biologique de la fermentation se maintient jusqu'aux années 1890 où elles se trouvent réconciliées par les travaux de Eduard et Hans Buchner, comme nous le montrerons dans le cours de ce chapitre.

fermentation vineuse » (Cagniard de la Tour 1999 [1838]). Rappelant que l'association entre fermentation du sucre et présence de levures de bière est bien connue, Cagniard de la Tour expose alors les résultats de ses observations de levures au microscope. Comme le reconnaît l'auteur, ses premières observations de levures l'avaient conduit à n'y voir d'abord que de très petites particules inertes.

Il y a vingt-cinq ans, j'ai examiné pour la première fois des levures fraîches au microscope. Mais mon instrument était très rudimentaire, et je conclus que la levure était comme un sable très fin composé de particules cristalloïdes. Ces observations étaient une erreur. (Cagniard de la Tour 1999 [1838], p. 20)

C'est donc à l'aide de microscopes plus perfectionnés que Cagniard de la Tour entreprend à nouveau, dans les années 1830, d'observer des levures. Et de ces observations découlent des conclusions opposées à celles faites vingt-cinq ans plus tôt : « ces particules dont la levure est formée sont de forme globulaire, et j'en ai conclu qu'il était très probable que ces particules soient organisées » (Cagniard de la Tour 1999 [1838], p. 20). « Organisées » s'oppose ici à « cristalloïdes » et signifie pour l'auteur que les levures sont associées à une caractéristique bien précise : la reproduction. Que ce soit par bourgeonnement ou par élongation, les levures, sous le microscope, montrent des capacités de croissance et de reproduction. Ainsi, même si elles ne semblent pas pouvoir se mouvoir, Cagniard de la Tour les considère comme bien vivantes, ce qu'il résume dans la formule suivante :

[...] si les corps globulaires, c'est-à-dire non-cristallins, commencent à se produire eux-mêmes dans un liquide muqueux qui, avant que l'expérience ne débute, ne contenait pas de tels globules, et si ces corps ne présentent pas de capacité de locomotion, le microscopiste considèrera ces corps comme de simples plantes. (Cagniard de la Tour 1999 [1838], p. 20)

L'auteur affirme donc, expériences à l'appui, que les levures sont la cause de la fermentation et qu'elles doivent être considérées comme des êtres organisés, vivants, appartenant au règne végétal et non animal car incapables de se mouvoir par elles-mêmes. Mais si la fermentation est due à l'action de petits êtres vivants, alors il est

possible que la putréfaction soit également due à de petits êtres vivants, étant donné l'analogie possible entre ces deux processus. Les contagions ou germes de certaines maladies seraient-ils, comme les ferments, des êtres vivants ?

C'est précisément cette analogie entre fermentation et putréfaction que développent les travaux de Theodor Schwann (1810 - 1882). Ce chercheur allemand a montré dès 1837, soit un an avant la parution du texte de Charles Cagniard de la Tour, que la putréfaction (d'infusions de viande), tout comme la fermentation alcoolique, étaient dues à l'action d'« infusoires », de « moisissures », de « fungi » ou encore de « levures »²⁷, et que tous ces êtres étaient bien des organismes vivants capables de croissance et de reproduction. L'hypothèse du *contagium animatum* subit alors, dès les travaux de Schwann, une première reformulation du fait d'être pensée sur la base de l'analogie entre fermentation et putréfaction. En outre, la contagion et ses êtres vivants deviennent progressivement l'objet d'investigations en laboratoire. Mais les travaux de Schwann contribuent, même indirectement, à reformuler encore davantage cette ancienne hypothèse. En 1839, dans ses *Recherches microscopiques sur la concordance de structure et de croissance des animaux et des plantes*, Schwann décrit et présente la constitution *cellulaire* des animaux, étendant ainsi les découvertes et résultats de Matthias Jakob Schleiden (1804 – 1881) du règne végétal au règne animal : tous les êtres vivants, végétaux ou animaux, sont constitués de cellules. Ainsi, en 1839, la vie est redéfinie comme vie cellulaire : si les contagions, germes ou virus, sont organisés, *vivants*, alors ils doivent être constitués de cellules (et non pas simplement « globulaires ») et appartenir, comme l'ensemble des êtres vivants, soit au règne

²⁷ Schwann met au point un système ingénieux pour déterminer *quel* organisme est responsable de telle ou telle putréfaction ou fermentation : en utilisant différents poisons ciblant différents organismes – et les neutralisant – il peut observer quelle putréfaction ou fermentation est empêchée, et quelle ne l'est pas. Il écrit ainsi que « ces substances qui ne sont un poison que pour les infusoires, comme *Extractum Nucis vomicae spirituosum*, et n'affectent pas les moisissures, empêchent toutes les manifestations de putréfaction associées à la production d'infusoires, comme la production de sulfure d'hydrogène, et ne permettent que les manifestations de putréfaction associées à la production de moisissures. » (Schwann 1999 [1837], p. 17)

végétal soit au règne animal.²⁸ L'étude des contagés est alors progressivement rattachée à l'étude du vivant.

Cependant, ces conclusions se limitent à quelques chercheurs et sont loin d'être unanimement partagées : dans les années 1830, les agents responsables de maladies ne sauraient être, pour beaucoup, des êtres vivants. Ainsi l'usage des mots « virus » et « contagés » peut tout aussi bien se rapporter non pas à de petits êtres vivants cellulaires, mais à l'opposé, à des particules ou fluides inertes. Comme l'indique Thomas Brock à propos des recherches de Schwann, « il faut attendre les travaux de Pasteur en 1860 pour que le monde scientifique accepte généralement ces conclusions précoces » (Brock 1999, p.19).

1.1.5. La reformulation de l'hypothèse du *contagium vivum*

Pourtant, en dépit des multiples résistances que rencontrent ces interprétations de la nature vivante des agents de la putréfaction, elles ne sont pas sans avoir, avant même le début des travaux de Pasteur sur les fermentations et les générations spontanées, une influence forte auprès de certains chercheurs. Dès les années 1830, Friedrich Gustav Jakob Henle (1809 - 1885), ami intime de Schwann, s'appuie sur ces

²⁸ Jusqu'au début du 19^e siècle, le monde vivant est partagé en deux règnes : l'animal et le végétal. Les petits êtres vivants sont alors généralement, comme nous le verrons dans ce chapitre, rattachés à l'un ou à l'autre de ces règnes (souvent en fonction de leur capacité à se mouvoir ou non). Alors que les animalcules par exemple sont un nom pour désigner de minuscules animaux, « microphytes » est un nom, parmi d'autres, pour désigner de tout petits végétaux. Cependant, certains chercheurs, dès le début du second 19^e siècle, proposent de construire un troisième règne du vivant. Parmi eux, Thomas B. Wilson et John Cassin appellent « Primalia » ce troisième règne : « le fait de posséder une organisation associée uniquement aux fonctions de Nutrition et de Reproduction caractérise les premières et plus simples formes de vie [...]. [Leur] structure est exclusivement cellulaire sans vascularité » (Wilson & Cassin 1863, p. 116). Trois ans plus tard, Ernst Haeckel propose d'appeler *protistes* tous les êtres microscopiques ou plus précisément les organismes inférieurs unicellulaires ne formant pas de tissu (Haeckel 1866). Les protistes sont divisés par Haeckel en protistes inférieurs (bactéries, cyanophytes) et supérieurs (algues unicellulaires, champignons unicellulaires et moisissures). Ces débats sur les classifications affectent certes les travaux des médecins, chimistes et biologistes travaillant sur les êtres microscopiques responsables de maladie, mais ils ont peu de retombée sur la façon dont les virus sont conçus, sujet qui nous intéresse ici. Les classifications du vivant par type cellulaire auront en revanche un plus grand impact sur la conception des virus, comme le montrera la suite de la thèse, mais celles-ci sont plus tardives. L'une des premières est sans doute celle d'Eduard Chatton, qui distingue entre procaryotes (cellules sans noyaux) et eucaryotes (organismes avec cellule sans noyau) (Chatton 1925).

interprétations pour développer, dans ses *Recherches pathologiques* parues en 1840, sa conception du *contagium vivum* (Henle 1840). Cette conception s'inscrit dans le cadre plus général de l'examen des causes²⁹ des maladies endémiques et épidémiques. Dans la première partie de son ouvrage, qui traite « des miasmes, des contagés et des maladies miasmiques-contagieuses », Henle consacre l'essentiel de son examen à l'étude des causes des maladies « miasmiques-contagieuses »³⁰, c'est-à-dire des maladies causées à la fois par des miasmes et par des contagés.

Avant de préciser ce qu'il entend par contagé, il retrace l'origine de l'hypothèse du miasme dans l'explication des maladies pour en montrer les faiblesses. C'est parce qu'on invoque traditionnellement les « changements de l'atmosphère », et qu'en eux-mêmes ces changements ne constituent pas une explication suffisante de l'apparition des maladies, que s'est développée l'hypothèse du miasme, c'est-à-dire l'hypothèse de

matériaux empoisonnant l'air, qui se transportent, se séparent, se laissent détruire [...]. Ainsi apparut le miasme, c'est-à-dire le polluant³¹, comme concept [*Begriff*], et jusqu'à nos jours il n'est resté rien de plus qu'un concept, qui ne s'est laissé rendre perceptible à l'aide d'aucun de nos sens. (Henle 1840, pp. 2-3)

Ainsi, Henle indique dès le début de ses recherches pathologiques que l'hypothèse du miasme, si répandue soit-elle, n'a pourtant aucun soutien expérimental. Si les mesures d'hygiène semblent corroborer l'hypothèse de leur existence, aucun dispositif expérimental n'a cependant pu les rendre perceptibles ou « palpables ». Or pour ce pathologiste allemand, il est nécessaire de pouvoir rechercher les causes des maladies sur un terrain expérimental, ce que montre l'abondance des termes qu'il utilise dans la suite de son texte : « base empirique », « matière palpable », « accessible à l'observation sensible », « prouvé par les sens » (Henle 1840, p. 3). Henle n'entend pas

²⁹ Henle emploie ici deux mots différents, traduits par « cause » en français : « *Grund* » (au singulier) et « *Ursachen* » (au pluriel). Alors que le premier mot désigne le fondement, le second se rapporte aux causes prochaines d'un phénomène. Ce double sens correspond à ce que fait Henle ici : en cherchant les causes des maladies, il établit en même temps les fondements nécessaires à leur étude.

³⁰ Henle distingue trois types de maladies : maladies purement miasmiques, maladies contagieuses, et maladies miasmiques-contagieuses. C'est de l'étude des deux derniers types qu'il part pour espérer obtenir quelques lumières sur le premier, comme nous le montrons ici.

³¹ Le terme allemand est „*das Verunreinigende*“, qu'on pourrait également traduire par « ce qui salit ».

ici réfuter l'hypothèse du miasme, mais il essaie de trouver le terrain expérimental à partir duquel cette hypothèse pourrait être sérieusement examinée. Et ce terrain expérimental, c'est, de manière quelque peu paradoxale, le contagé. C'est par l'étude des contagés que l'on pourra, par élimination, comprendre quels rôles jouent les miasmes :

dans les maladies miasmiques-contagieuses, le miasme n'est trouvé que par élimination, c'est-à-dire qu'il est supposé là où aucun contagé n'a été prouvé, et ses qualités ne sont ainsi que négatives. (Henle 1840, p. 6)

L'examen des contagés trouve ici une importance de premier ordre : c'est d'eux que l'on doit partir pour découvrir les causes des maladies, même quand ces causes ne sont pas des contagés (uniquement), mais des miasmes.

Avant d'en examiner les propriétés physico-chimiques et l'« être » ou la « nature », Henle définit le contagé comme

une matière qui est éliminée du corps malade au cours de la maladie (je ne dis pas, comme il est d'usage de s'exprimer, *produite* par le corps malade), matière qui, portée à ceux qui sont sains, engendre la même maladie. (Henle 1840, p. 6. Je souligne)³²

Henle élimine ainsi toute ambiguïté sur sa position quant à l'*origine* des contagés, ambiguïté présente, comme nous l'avons montré, dans les travaux de Fracastor. Pour Henle, les contagés ne sont pas des produits, productions, ou parties modifiées du corps malade, mais ont leur origine à l'extérieur de celui-ci. Les contagés peuvent alors être rencontrés sous deux formes. Alors que les contagés « volatiles » se transmettent par l'air dans lequel ils sont en suspension, les contagés « fixes » – car fixés par le liquide corporel qui les véhicule – peuvent être transmis par contact avec ce liquide. Mais quelle que soit la forme prise par les contagés, l'auteur insiste immédiatement sur leur nature organisée et, plus encore, vivante :

³² Par cette incise, Henle indique sa position dans les débats autour de l'existence de la génération spontanée, débats sur lesquels il ne s'attarde pourtant pas, car son objectif ici est de comprendre ce que sont les contagés, et non d'où ils viennent. Nous reviendrons sur ce débat dans la seconde partie de ce chapitre.

Le matériau de la contagion n'est pas seulement organique mais est aussi vivant, étant même doué d'une existence individuelle, existence qui est liée au corps malade à la façon dont un organisme parasite est lié à un corps malade. Ce principe est en accord avec l'ancienne théorie de *contagium animatum*, qui a souvent été niée mais qui continue à réapparaître sous des formes plus précises. (Henle 1840, p. 15)

Avant de présenter les arguments apportés par Henle en faveur de la nature vivante du matériau de la contagion, il est nécessaire de préciser la distinction faite ici entre ce qui est organique et ce qui est vivant. Pour Henle, est organique ce qui, mélangé à de l'eau, réagit d'une certaine manière avec des agents chimiques ou métaux tels l'or, l'argent, le sel de plomb, etc., selon des procédés expérimentaux bien définis.³³ Mais ce qui est organique pourrait encore ne pas être vivant. « Vivant » indique quelque chose de plus, et ce quelque chose de plus, c'est la reproduction d'une part et un développement « typique » d'autre part. Reproduction et développement sont identifiables par le biais de trois ensembles expérimentaux, et c'est sur ceux-ci que Henle s'appuie pour prouver la nature vivante des contagions :

1) « La capacité à se multiplier par l'assimilation de substances étrangères est une capacité que nous ne reconnaissons qu'aux êtres vivants » (Henle 1840, p. 15). Henle s'appuie ici explicitement sur l'analogie entre fermentation et putréfaction et les travaux de Schwann et Cagniard de la Tour pour mettre en évidence la capacité des contagions à croître et à se reproduire.

2) « L'effet des contagions est encore comparable à la fermentation, en ce que la quantité de l'effet est sans rapport avec la quantité des ferments utilisés » (*Ibid.*, p. 18). Si la proportion de l'effet (maladie) est sans rapport avec la proportion de la cause (quantité de contagions qui entrent en contact avec le corps sain), cela signifie qu'une très petite dose peut donner naissance à la maladie pleine et entière ; or cela n'est possible que si le matériau de la contagion s'est reproduit lui-même. Pour Henle, cela constitue « une preuve

³³ Le détail de ces réactions, que nous ne développons pas ici, est présenté par Henle à la page 14 de son ouvrage.

supplémentaire de la nature vivante du *contagium* » (*Ibid.*, p. 18). En même temps qu'une preuve supplémentaire de la nature vivante des contagés, ce rapport de non proportionnalité entre cause et effet fournit un moyen de repérer si l'on a affaire à un être vivant, *sans même avoir à l'observer directement*. Koch notamment s'appuiera sur ce moyen de détection.

3) « Le déroulement exact et typique des maladies miasmatiques-contagieuses [indique] un développement rythmé et constant des causes de la maladie [...], ce qui arrive uniquement dans le cas des êtres organiques » (*Ibid.*, p. 19). L'idée d'un rythme du vivant prend ici une place essentielle dans l'argumentation, en devenant l'un des critères d'identification des contagés. C'est là un critère que Henle ajoute à ceux décrits par Schwann.

Ces trois ensembles expérimentaux, qui fournissent tous un moyen de *reconnaître expérimentalement* le vivant, permettent à Henle d'affirmer que les contagés, lorsqu'ils satisfont ces critères, sont bien des êtres vivants. Cependant, comme il le reconnaît lui-même, il faudrait encore apporter à cette démonstration une autre preuve : celle de la possibilité d'une « existence individuelle » des contagés. Autrement dit, il faudrait pouvoir observer *directement, hors du corps malade*, les contagés se développant et se reproduisant. Or, une telle preuve est impossible à l'époque car il n'existe aucun moyen d'observer cette « vie individuelle » :

S'il était possible, à l'aide de nos présentes méthodes, de résoudre la question de la nature du *contagium* par l'observation directe, alors la discussion théorique que j'ai avancée comme preuve serait superflue et non nécessaire.
(Henle 1999 [1840], p. 78)

« Observation directe » ici, renvoie à l'idée de pouvoir observer les contagés non plus par le biais et prisme de l'organisme malade, mais hors de lui (c'est-à-dire à l'extérieur et *indépendamment* de celui-ci). Cette dernière preuve, pourtant impossible à mettre en œuvre, pourrait à elle seule remplacer toutes les autres. Mais reconnaître cette impossibilité n'empêche pas Henle d'indiquer (et ce sont là les premières ébauches des « postulats » que Koch élaborera à partir des réflexions de Henle,

appelés pour cette raison « postulats de Henle-Koch ») la méthode par laquelle on pourrait, si l'on disposait de moyens supplémentaires, prouver expérimentalement cette vie individuelle. Il faudrait pouvoir « isoler » et « cultiver » le *contagium* hors du corps malade.

S'il était possible de prouver que le *contagium* peut être cultivé hors du corps, [...] alors un tel *contagium* ne pourrait être qu'une plante ou un animal, même si l'on n'en a encore jamais vu de tels. (Henle 1999 [1840], p. 79)

Le rattachement définitif des contagions au monde vivant tient à la possibilité de les cultiver hors du corps. Les cultures cellulaires permettant la culture séparée, hors du corps malade, des microorganismes n'existent pas encore en 1840, mais l'espoir de Henle repose sur leur possibilité.

Si Henle semble, aux yeux de nombre de ses contemporains, défendre une hypothèse ancienne et dépassée, celle du *contagium animatum*, ses travaux opèrent pourtant une véritable reformulation de cette hypothèse. S'appuyant sur des recherches expérimentales précises développées par Schwann et Cagniard de la Tour notamment, Henle fait de la nature vivante des contagions, expérimentalement démontrée, un élément-clé dans la démonstration de leur rôle dans les maladies. En d'autres termes, Henle ne part pas de l'efficacité, *sur le terrain*, des quarantaines pour en inférer l'existence de contagions, et de là chercher à déterminer leur composition et leur nature vivante ou non : il inverse l'ordre de la démonstration. C'est en partant de la démonstration, *en laboratoire*, de la nature vivante de certains êtres associés à des maladies, que l'on pourra déterminer si ces êtres sont bien la cause de ces maladies – c'est-à-dire si celles-ci sont contagieuses ou non – et de là mettre en place, *sur le terrain*, des mesures de quarantaine. La nature vivante des contagions devient la première étape de la démonstration de leur rôle dans les maladies, et non son point final.

Pourtant, comme nous l'avons indiqué, Henle admet que cette première étape, à savoir la démonstration expérimentale de la nature vivante des contagions, ne pourra être achevée sans que soit prouvée leur « vie individuelle ». En ce sens, les recherches

de Henle jouent un rôle significatif dans la définition d'un agenda scientifique. Quoique de manière différente, les travaux de chercheurs tels Louis Pasteur (1822-1895), Joseph Lister (1827-1912), Robert Koch (1843-1910) et bien d'autres contribuent à l'achèvement de cette démonstration et à l'établissement de ce que Koch appellera alors une « preuve parfaite » (Koch 1999 [1884], p. 116).

Dans les quarante années qui suivent la publication des *Recherches pathologiques*, les contagions, jusqu'alors majoritairement considérés comme des corps non vivants, voient leur nature d'organismes vivants progressivement acceptée du fait de la multiplication de preuves expérimentales. Pourtant, si « contagion » et « germe » sont presque toujours utilisés pour désigner ces organismes dont on veut prouver qu'ils sont vivants, « virus » n'a pas de sens fixe et continue dans nombre d'articles et productions scientifiques à désigner autre chose qu'un organisme, germe ou contagion, prenant le sens de corps chimique nocif et inerte, fluide ou solide. Ainsi, alors même que la théorie des germes se construit en reconnaissant la nature vivante des germes et contagions, le mot virus reste porteur d'une forte ambiguïté.

1.2. LA THEORIE DES GERMES ET L'AMBIGUÏTE DU MOT « VIRUS » (DES ANNEES 1850 AUX ANNEES 1880)

Si le rapprochement entre fermentation et putréfaction a conduit à reformuler l'hypothèse du *contagium vivum* et à inscrire dans un agenda scientifique la démonstration de la nature vivante – ou non vivante – des contagions, ce rapprochement entre les deux processus rencontre cependant des limites. Dans les années qui suivent les travaux de Henle, on constate une dissymétrie entre les controverses relatives à chacun de ces phénomènes – même si ces controverses sont par ailleurs intimement liées. Alors que les travaux sur la fermentation, en particulier ceux de Pasteur et de ses collaborateurs, conduisent, non sans difficultés et résistances, à faire reconnaître largement le rôle des microorganismes dans ce processus, et à discréditer pour un moment – c'est-à-dire jusqu'aux travaux d'Eduard et Hans Buchner

en 1897 – le rôle d'agents chimiques, l'hypothèse selon laquelle des germes et contagés vivants seraient responsables de certaines maladies rencontre des oppositions d'une tout autre ampleur.

Dans ce débat s'opposent deux champs disciplinaires, la chimie et la médecine (vétérinaire et humaine essentiellement), leurs traditions et méthodes, alors que la fermentation voit s'affronter essentiellement des chimistes ayant en commun, en dépit de leurs oppositions, un certain nombre de méthodes et d'idées. À cette opposition disciplinaire s'ajoute la persistance, pour expliquer l'origine des maladies, d'hypothèses adverses à celle des germes vivants, hypothèses qui ne semblent jamais discréditées aussi fortement que l'est l'hypothèse d'agents chimiques dans la fermentation. Dans de nombreuses querelles, on oppose encore, à la présence d'un germe, la responsabilité d'un miasme ou d'un « virus », hypothèses qui continuent à être largement soutenues par la communauté médicale. Comme l'indique le chirurgien Charles-Emmanuel Sédillot (1804 - 1883) en 1878,

diverses doctrines partageaient les chirurgiens [...]. M. Jules Guérin, se fondant sur l'unanimité des médecins, au sujet de l'air considéré comme agent d'insalubrité, d'infection et de peste, et ayant constaté, d'autre part, la presque certitude de la guérison des fractures, ruptures, etc., qui ne communiquent pas avec l'air, était arrivé très justement à proclamer l'innocuité des plaies mises à l'abri de l'air, et avait proposé sa méthode d'opérations sous-cutanées. [...] D'autres chirurgiens supposaient qu'un poison putride, véritable virus traumatique (sepsine de Bergmann ou septine de Richardson), déterminait les complications infectieuses, sans être parvenus toutefois à en démontrer l'existence. (Sédillot 1878, p. 635)

L'hypothèse des contagés vivants doit ainsi faire face à deux hypothèses contraires fortement enracinées dans la pensée et la pratique médicales. Après avoir mis en évidence la dissymétrie entre les controverses sur la fermentation et la putréfaction, nous montrerons comment la nature vivante des contagés a été défendue, en particulier face à l'hypothèse des « virus ». Ceci conduit alors légitimement à se demander comment le mot virus, alors qu'il désigne dans ces controverses un terme

opposé à celui de germe vivant, a pu également être employé comme son synonyme. Comment expliquer cette contradiction ? N'est-elle qu'apparente ?

1.2.1. L'hypothèse d'une fermentation chimique est vaincue temporairement

Dès les années 1830, Justus von Liebig (1803-1873) propose une explication des fermentations et putréfactions en opposition directe avec l'idée que la fermentation trouve sa véritable cause dans des organismes particuliers, insolubles et bien vivants. Liebig soutient en effet que c'est par leur décomposition que les ferments agissent sur la putréfaction des autres corps, putréfaction dont ils ne sont pas la cause première mais seulement le relai. Leur seul rôle, quand ils sont présents, est de communiquer *passivement* l'altération qu'eux-mêmes subissent du fait de leur décomposition.

La levure de bière et en général toutes les matières animales et végétales en putréfaction reportent sur d'autres corps l'état de décomposition dans lequel elles se trouvent elles-mêmes : le mouvement qui par la perturbation de l'équilibre s'imprime à leurs propres éléments se communique également aux éléments des corps qui se trouvent en contact avec elles. (Liebig 2007-2008 [1839], p. 46)

Si donc les « ferments vivants » prennent part à la fermentation et à la putréfaction, c'est en tant qu'ils sont morts et non en tant qu'ils sont vivants. C'est leur partie soluble, en décomposition, et non leur partie insoluble, non décomposée, qui transmet fermentation et putréfaction aux autres corps. « La fermentation est effectuée par le matériau soluble, uniquement après qu'il a lui-même subi une décomposition » (Liebig 1999 [1839], p. 25). Liebig cherche ainsi la cause véritable des fermentations et putréfactions dans des agents chimiques, tels la fibrine ou la caséine, présents dans ce matériau soluble.

C'est en réponse à Liebig notamment, mais également à d'autres chimistes comme Jöns Jacob Berzélius (1779-1848), que Pasteur, lui-même chimiste, développe ses travaux sur la fermentation et l'origine des maladies infectieuses. Dans son mémoire

de 1857 sur la fermentation lactique (Pasteur 1858 [1857]), Pasteur part d'une hypothèse opposée à celle de Liebig et raisonne ainsi : étant donné le rôle que la levure de bière joue dans la fermentation alcoolique, il doit exister de semblables êtres vivants, jouant un rôle similaire, dans les autres fermentations. Cette supposition joue alors le rôle d'hypothèse directrice et de guide pour la découverte de nouveaux êtres vivants.

Combinant études microscopiques et expérimentations en laboratoire, Pasteur montre d'abord qu'il existe une levure « lactique », dont les globules se présentent « isolés ou en amas » et sont « beaucoup plus petits que ceux de la levure de bière » (Pasteur 1858 [1857]), p. 411). Mais tout comme la levure de bière, cette petite levure « se développe et l'on en recueille des quantités qui n'ont de limites que dans le poids de sucre employé et le poids de matière albuminoïde » (*Ibid.*, p. 412). Autrement dit, on a ici un être organisé qui se développe et se reproduit aussi longtemps qu'il a à sa disposition de quoi se nourrir. Pasteur conclut, après avoir établi un certain nombre de parallèles entre les deux types de levures, que l'on retrouve dans la levure lactique

Tous les caractères généraux de la levure de bière, et ces substances ont probablement des organisations qui, dans une classification naturelle, doivent occuper deux genres voisins ou deux familles rapprochées. (Pasteur 1858 [1857]), p. 412)

Par cette simple phrase, Pasteur ne fait pas que conclure à la ressemblance entre deux corps organisés : il leur assigne déjà une place possible dans le monde vivant, au même titre que les animaux et végétaux déjà connus. À la découverte de la levure lactique, Pasteur ajoute bientôt d'autres découvertes de petits êtres vivants associés aux fermentations. Il découvre notamment des êtres vivants qui ne sont pas des levures et qui prennent aujourd'hui le nom de bactéries. Il leur assigne également une place dans le monde vivant :

En observant la fermentation butyrique, responsable de la mauvaise odeur du beurre rance, [Pasteur] découvre que le ferment est un microorganisme mobile, contrairement à la levure de bière et à la levure lactique, qui sont inertes. À cause

de cette inertie, Pasteur avait classé ces deux levures parmi les végétaux. Le nouvel organisme se déplaçant et se divisant, il le classe parmi les *infusoires*, animaux unicellulaires vivant dans les milieux liquides, et le baptise *animalculum*, puis *vibrion butyrique*. (Dri 2007-2008, p. 48)

Les recherches de Pasteur contribuent ainsi grandement à la découverte de nouveaux êtres vivants microscopiques, à l'ébauche de leur classification, et au développement de techniques propres à leur étude – en particulier, il s'interroge sur les moyens d'étudier *de manière isolée* ces êtres, sans que la préparation ne soit contaminée par d'autres. Mais surtout ces résultats, et la renommée de Pasteur, jouent un grand rôle dans la progressive reconnaissance du rôle essentiel de ces êtres vivants dans les fermentations et, corrélativement, dans le discrédit temporaire que reçoit alors l'hypothèse adverse.

Le discrédit n'est que temporaire car les explications chimique et biologique de la fermentation se verront réconciliées dans les années 1890. En 1897, le chimiste allemand Eduard Buchner et son frère Hans Buchner parviennent à extraire un liquide « mort » de la levure, liquide capable de fermenter une solution contenant du sucre. La capacité de ce liquide à fermenter vient de ce qu'il contient des ferments non organisés, produits par les levures. Ces ferments ou « enzymes » de fermentation réconcilient les deux approches, et permettent de comprendre la fermentation comme le résultat de l'action chimique d'enzymes produites par des êtres organisés, les levures (Buchner 1999 [1897]). Thomas Brock insiste sur l'importance des expériences de Buchner sur les levures et leurs enzymes :

Les travaux de Buchner marquèrent les débuts de la biochimie. [...] Les chercheurs qui croyaient que toutes les propriétés d'un organisme vivant étaient explicables en termes physico-chimiques pouvaient commencer à voir leurs idées justifiées par les travaux de Buchner. (Brock 1999, p. 68)

Mais, comme nous le montrerons dans le chapitre 2, la mise en évidence du rôle *actif* de substances non vivantes apporte également en 1897, c'est-à-dire à l'époque

où de curieux « virus ultrafiltrables » sont suspectés, des arguments en faveur de la nature non vivante de ces virus encore inconnus.

Sur le terrain de la fermentation et suite aux travaux de Pasteur, l'hypothèse des ferments vivants s'impose donc, au moins pour un temps donné, face aux hypothèses qui semblent la contredire. Mais on ne peut en dire de même des études sur la putréfaction et les maladies contagieuses : ici, les hypothèses adverses, en particulier celle des virus, ne semblent jamais « éliminées » ni écartées totalement. Face à la majorité du corps médical, les partisans du rôle causal des microorganismes – partisans qui sont parfois eux-mêmes médecins, comme c'est le cas notamment de Lister et de Koch – rencontrent ainsi les plus grandes difficultés.

1.2.2. Des expériences contre la spontanéité des germes et l'hypothèse des miasmes

Quelque peu paradoxalement, ceux qui défendent l'idée que les êtres vivants microscopiques causent des maladies doivent d'abord faire face à l'idée fort répandue d'une « spontanéité » des maladies. Le paradoxe réside dans le fait que, selon l'une de ses deux principales formulations, cette idée n'est en apparence absolument pas contraire à l'hypothèse d'un rôle causal des microorganismes dans la maladie. L'une des versions de la doctrine de la spontanéité des maladies reconnaît en effet pleinement le fait que ce sont des microorganismes qui causent certaines maladies. Pourquoi donc s'opposer à cette doctrine si l'on s'accorde avec elle sur le rôle causal d'êtres vivants très petits ? En réalité, celle-ci affirme également que les microorganismes *naissent spontanément* dans le corps : ce serait donc parce que les causes de la maladie apparaissent spontanément que la maladie pourrait être dite « spontanée ». Le désaccord porte ainsi sur l'origine des germes : apparaissent-ils spontanément ou proviennent-ils de l'extérieur du corps ? Ce désaccord a des enjeux médicaux importants. Si les « corpuscules organisés » ou « ferments » des maladies sont des êtres vivants capables d'apparaître spontanément, alors la médecine n'a que peu de prise sur *l'apparition* des maladies : tout au plus peut-elle chercher à en

interrompre le développement ou à en modifier l'issue. À l'inverse, si ces êtres vivants descendent toujours d'autres êtres vivants, si chaque cellule provient d'une cellule préexistante³⁴, alors de tels êtres vivants microscopiques ont une origine qui peut éventuellement être tracée, depuis l'extérieur du corps jusqu'à son intérieur, et la médecine conserve l'espoir de parvenir à empêcher ces êtres de venir se loger dans le corps.

Les travaux de Pasteur sur les générations spontanées l'ont conduit à s'intéresser à l'origine des maladies contagieuses et à vouloir combattre « une doctrine [...] funeste au progrès de l'art de guérir, la doctrine de la spontanéité des maladies » (Pasteur 2007-2008 [1877], p. 70). Il s'agit alors pour ce chimiste de montrer aux médecins que si les êtres vivants microscopiques n'apparaissent pas spontanément, alors ils ne peuvent faire naître spontanément des maladies. Prenant appui sur des expériences qui deviendront célèbres³⁵, Pasteur montre que l'apparition de certaines maladies, loin d'être spontanée, est souvent due à l'exposition de l'individu à l'air³⁶ chargé d'organismes microscopiques (Pasteur 1862). Les expériences sur les générations

³⁴ Les expériences sur les générations spontanées sont fortement liées à ce qui deviendra dès les années 1850 le second grand principe de la théorie cellulaire et que Rudolf Ludwig Karl Virchow (1821-1902) a formulé dans un aphorisme : « toute cellule provient d'une autre cellule ». Par cette affirmation, Virchow s'oppose « formellement [à] la conception de Schwann selon laquelle les cellules pourraient prendre naissance au sein d'un blastème primitif » (Canguilhem 2006 [1945], pp. 85-86).

³⁵ Ces expériences sont présentées à l'Académie en juin 1861, sous la forme d'un « Mémoire sur les corpuscules organisés qui existent dans l'atmosphère. Examen de la doctrine des générations spontanées » (*Annales de chimie et de physique*, 3^e section, LXIV, janv. 1862, pp. 5-110). Elles sont essentiellement une réponse à Félix Archimède Pouchet (1800-1872), auteur de *l'Hétérogénie*, qui développe une conception selon laquelle des forces, encore inexpliquées, seraient capables de donner ou redonner de la vie à certaines molécules. Mais Pasteur répond également à John Turberville Needham (1713-1781), selon lequel c'est l'air qui peut « former » des êtres vivants. Needham avait ainsi objecté à Lazzaro Spallanzani (1729-1799) que ses expériences, brûlant l'air, le privaient de sa capacité à permettre le développement de nouvelles formes de vie. Pasteur se fait l'adversaire des générations spontanées, mais cet engagement n'est pas uniquement motivé par des raisons scientifiques. D'une part, cet engagement est lié à des raisons politiques et religieuses, et d'autre part, il n'est pas définitif : Pasteur reviendra sur sa position en 1883 lors d'une conférence à la Société Chimique de Paris (Dri 2007-2008, p. 57). De cette importante controverse sur les générations spontanées – qui perdure encore aujourd'hui, quoique de manière différente, dans les recherches sur les origines de la vie – nous ne retiendrons ici que ce qu'elle apporte à la compréhension des contagions et virus, et de leur rôle dans l'apparition des maladies.

³⁶ Comme nombre de ses contemporains, Pasteur a tendance à voir dans l'air le véhicule premier des germes, et le lieu où il faut les chercher. Or, comme c'est le cas par exemple pour le choléra, c'est parfois dans le sang, ou dans d'autres « véhicules » possibles, qu'il faut chercher les contagions.

spontanées parviennent bien à démontrer la présence de microorganismes dans l'air, et l'absence de putréfaction des liquides non exposés à l'air, ou exposés à un air pur.

Cependant, il est vrai que ces expériences ne réfutent pas absolument la possibilité que les germes puissent se trouver *déjà* dans les liquides de l'organisme, sans que l'on puisse les y apercevoir et sans qu'ils y manifestent en permanence leurs effets pathologiques. Autrement dit, il reste possible que certains microorganismes soient présents dans un corps sain où ils seraient invisibles et, sauf circonstance exceptionnelle, inactifs. Les preuves apportées par Pasteur conduisent certes à favoriser l'hypothèse d'une origine extérieure, aérienne, des germes, mais sans pour autant éliminer complètement l'hypothèse, certes alors très peu probable, d'une origine interne.

Pasteur revient pourtant, avec précaution, sur la conclusion de ses expériences, lorsqu'il s'interroge sur les causes de la putréfaction. Si la putréfaction, processus de désorganisation et décomposition qui suit la mort d'un être vivant, est due à des microorganismes – en l'occurrence, pour Pasteur, différents types de vibrions – alors il est intéressant de se demander d'où viennent ces vibrions « septiques ». En toute logique, d'après les résultats des expériences sur les « corpuscules organisés qui existent dans l'atmosphère » (Pasteur 1862), ces vibrions devraient venir de l'air environnant le corps. Mais une observation va fortement à l'encontre de cette hypothèse : la putréfaction commence à l'intérieur du corps, pour ensuite se répandre du centre à la circonférence. Il faut donc supposer, à titre du moins d'hypothèse provisoire, que les vibrions étaient peut-être déjà présents au centre du corps, et que leur action sur les matières putrescibles n'a commencé qu'avec la mort de l'organisme. La vie de l'animal ayant empêché les vibrions de proliférer et d'exercer leur activité pathogène, seule la mort de ce même animal pourrait leur laisser la voie libre.

Quoique ce sujet réclame encore de nouvelles études de notre part, je n'hésite pas à penser que le vibron septique n'est autre que l'un des vibrions de la putréfaction, et que son germe doit exister un peu partout et par conséquent dans les matières du canal intestinal. / Lorsqu'un cadavre est abandonné à lui-même et qu'il renferme encore ses intestins, ceux-ci deviennent promptement le

siège d'une putréfaction. C'est alors que le vibrion septique doit se répandre dans la sérosité, dans les humeurs, dans le sang des parties profondes. (Pasteur 1877, p. 113)

Si une telle hypothèse se confirme, alors cela signifie que l'intérieur de l'organisme abrite des microorganismes sans que ceux-ci aient, du vivant de l'organisme, des effets toxiques ou dangereux pour celui-ci. Cette idée rompt complètement avec ce qu'a longtemps défendu Pasteur : l'intérieur d'un corps sain n'abrite pas de germes.³⁷ Cependant, que les germes soient présents uniquement dans l'air ou également à l'intérieur du corps, il reste clair qu'ils n'apparaissent pas spontanément et qu'ils ne sont pas non plus « produits » par le corps. Ces microorganismes ont bien une « vie individuelle ».

Mais les expériences de Pasteur, en soulignant le rôle de l'air comme porteur ou véhicule de germes, ne font pas que mettre à mal la doctrine de la spontanéité des maladies : elles combattent également l'hypothèse du miasme sur son propre terrain. Si un air « pur », c'est-à-dire purifié des germes qu'il contenait (notamment par un chauffage adéquat), ne donne pas naissance à un phénomène de fermentation ou de putréfaction, c'est que cet air *en lui-même* n'est pas malsain. C'est uniquement dans la mesure où il est chargé de germes ou contagés vivants qu'il peut être dangereux. Ces résultats portent un coup important à l'hypothèse des miasmes. Après ces travaux, il devient difficile de soutenir que l'air peut en lui-même être cause de maladie. Et si l'on soutient que le miasme n'est pas un air malsain, mais que c'est *quelque chose* dans l'air qui est malsain, pourquoi ce quelque chose serait-il différent des microorganismes mis en évidence par les expériences des chimistes ?

³⁷ L'idée qu'un corps sain pourrait malgré tout abriter des microorganismes tout en restant sain est à ne pas confondre avec l'idée récente de « microbiome », qui désigne l'ensemble des microbes présents à l'intérieur d'un corps vivant. L'idée de microbiome insiste sur les relations de symbiose entre ces microbes et leur hôte – sans pour autant, bien sûr, exclure les relations de parasitisme et de pathogénicité. Ici, Pasteur ne fait en aucun cas allusion à une relation de type symbiotique : les vibrions seraient présents à l'intérieur du corps sans contribuer au bon fonctionnement de celui-ci. Tout au plus pourrait-on parler de parasitisme modéré : tant que le corps est en vie, ces petits parasites voient leur activité fortement limitée.

1.2.3. À la recherche d'une « preuve parfaite »

Cependant, si l'hypothèse des miasmes est mise à mal, d'autres résistances subsistent. En particulier, reconnaître le rôle causal des germes ou contagés irait à l'encontre d'une autre version de la doctrine de la spontanéité des maladies. La deuxième grande formulation de cette doctrine explique la maladie par un déséquilibre et des modifications internes.

Voir dans les maladies la conséquence d'un élément extérieur, en l'occurrence de micro-organismes présents dans l'air ambiant, va à l'encontre de la conception en vogue à l'époque, selon laquelle, comme le soutient Hermann Pidoux, clinicien des plus estimés, « la maladie est en nous. » (Dri 2007-2008, p. 71)

La maladie, ici, n'est plus spontanée en vertu de l'apparition spontanée de germes dans le corps, mais elle l'est en raison des modifications spontanées du corps lui-même. L'hypothèse des germes s'oppose directement à cette affirmation. Dans les maladies qu'on appelle contagieuses et dans la putréfaction, l'origine de la maladie ne vient en aucun cas d'une modification spontanée des tissus, organes ou liquides du corps ; c'est l'introduction d'un germe dans le corps qui s'accompagne de modifications corporelles.

Néanmoins, pour prouver que la maladie est bien causée par un germe, il faut pouvoir mettre en évidence non seulement la *présence* de ce germe lorsque la maladie se développe, mais également son rôle causal et déterminant. On retrouve ici le problème posé par Henle. Pour prouver qu'un être vivant est cause d'une maladie, la seule observation de son développement et de sa reproduction *dans le corps malade* ne suffit pas. Il faut pouvoir l'isoler et le cultiver hors du corps. Or c'est justement à ce problème que répondent, quoique différemment, les recherches de Lister et de Koch.

En tant que chirurgien, Joseph Lister fait face aux complications des fractures composées, à l'apparition d'abcès et autres phénomènes dont il peine à rendre compte. Dans un article de 1867, il souligne l'importante contribution des travaux de Pasteur au problème de la décomposition des matières organiques au contact de l'atmosphère. Ces travaux ont en effet montré que

ce n'est pas à l'oxygène ou à tout autre de ses constituants gazeux que l'air doit cette propriété [de décomposer les substances organiques], mais aux minuscules particules suspendues en lui, qui sont les germes de différentes formes inférieures de vie, révélées depuis longtemps par le microscope et [d'abord] considérées comme n'accompagnant qu'accidentellement la putrescence, mais au sujet desquelles Pasteur a désormais prouvé qu'elles en étaient la cause essentielle [...]. (Lister 1999 [1867a], p. 84)

Les recherches de Pasteur ont conduit Lister à inventer un procédé aujourd'hui célèbre : l'antisepsie (Lister 1999 [1867b]).³⁸ Les succès de cette méthode mènent Lister à rechercher lui aussi, comme l'avait fait Henle, « si possible, une preuve tout à fait concluante » du rôle causal des petits organismes dans la fermentation et la putréfaction (Lister 1999 [1878], p. 59). Dans ce but, Lister échafaude quelques années plus tard, en 1878, la première méthode pour isoler un organisme microscopique. Il est en effet contraint de chercher un moyen d'isoler les microorganismes les uns des autres afin d'éviter toute contamination des expériences. Ainsi, il s'agit de doublement isoler l'organisme à étudier : à la fois par rapport au corps malade, et par rapport aux autres organismes microscopiques.

La méthode proposée par Lister est une méthode de dilution. Travaillant sur la fermentation lactique, il veut isoler l'organisme qui en est responsable, la bactérie *Bacterium Lactis*.³⁹ La méthode consiste alors à

diluer le lait tourné avec une très grande quantité d'eau bouillie et donc pure, de façon à obtenir en moyenne, autant qu'on puisse l'estimer, une seule bactérie de chaque sorte dans chacune des gouttes. (Lister 1999 [1878], p. 61)

Par cette méthode qui s'appuie sur un raisonnement de type statistique, Lister espère qu'« au moins certaines de ces gouttes d'inoculation pourront contenir [*Bacterium Lactis*] isolée des autres espèces » (Lister 1999 [1878], p. 61). Une fois cette méthode mise au point, le chirurgien peut alors apporter, « si possible », la preuve que

³⁸ Dans cet article de 1867, paru dans *The Lancet*, Lister explique alors avoir trouvé en l'acide carbolique ou phénol un traitement capable de détruire ces germes.

³⁹ L'organisme le plus souvent associé à la fermentation lactique est en effet une bactérie, *Lactobacillus*, mais ce processus peut être réalisé par d'autres bactéries et par certaines levures.

« *Bacterium Lactis* est vraiment la cause de la fermentation lactique, et non un simple concomitant accidentel du changement » (Lister 1999 [1878], p. 63). À l'aide de verres inoculés avec différentes gouttes, il parvient à montrer que ceux où le liquide a tourné contiennent bien les bactéries en question, alors que les verres où le liquide est resté fluide n'en contiennent pas. Lister en conclut d'abord que les bactéries sont bien la cause de la fermentation puisqu'en leur absence, le liquide ne tourne pas ; de plus, on ne peut incriminer un autre organisme puisque la bactérie d'intérêt a été préalablement isolée des autres organismes. Mais de ces résultats découle une autre conclusion : les bactéries sont bien *non solubles*, particulières, car dans le cas contraire, la méthode de dilution n'aurait pu fonctionner.

Cette méthode de dilution, capable d'isoler un germe, offre en même temps le moyen d'isoler une cause parmi un ensemble de causes possibles. Dans la fermentation comme dans la pathologie, un être vivant bien précis pouvant être isolé doit être considéré comme seul responsable de la maladie si, après avoir été isolé, il reproduit cette même maladie. Ici se dessine peu à peu une notion essentielle à la démonstration du rôle des petits êtres vivants dans les maladies contagieuses : la notion de *spécificité*. À chaque maladie ne doit être associé qu'un microorganisme précis. Deux ans avant l'article de Lister de 1878, Koch a réussi à associer à une maladie donnée, la maladie du charbon, une bactérie précise, *Bacillus anthracis* (Koch 1999 [1876]), fournissant du même coup, comme l'indique Thomas Brock, « la première preuve qu'un microorganisme spécifique pouvait causer une maladie spécifique chez l'animal » (Brock 1999, p. 95).⁴⁰ Mais si les preuves se multiplient en faveur du rôle spécifique de certains microorganismes dans des maladies spécifiques, elles restent parfois contestées comme nous le verrons dans le cas de la maladie du charbon ; en outre, ces preuves ne reposent pas encore sur des principes et techniques partagés.

⁴⁰ La démonstration de Koch repose sur l'existence de spores de cette bactérie, c'est-à-dire de formes « dormantes » de la bactérie, capables de survivre plus longtemps et dans des conditions plus extrêmes que la bactérie elle-même. Koch s'appuie sur les découvertes, en 1876 également, de Ferdinand Cohn, qui a mis en évidence la production, par certaines bactéries, de spores (Cohn 1999 [1876]). Nous reviendrons sur l'importance des spores dans la suite du chapitre.

Ce sont précisément ces principes et techniques que Koch met en place par ses travaux et publications de 1876 à 1884 (Koch 1999 [1884]), date à laquelle il est en mesure de présenter de véritables « postulats » permettant de guider la recherche des preuves du rôle des êtres vivants dans les maladies.⁴¹ Dans un article de 1881 intitulé « De la Recherche des organismes pathologiques », Koch part d'une « simple observation que n'importe qui peut répéter » (Koch 1999 [1881], p. 103) pour établir une nouvelle méthode de culture pure : à la surface d'une pomme de terre bouillie coupée en deux, exposée à l'air dans une chambre humide empêchant son dessèchement, de petites gouttes se forment, toutes très différentes les unes des autres. L'idée de Koch, confirmée par le microscope, est simple : « chaque goutte consiste en microorganismes d'une espèce particulière » (Koch 1999 [1881], p. 103). Autrement dit, des germes sont tombés à différents endroits sur la surface de la pomme de terre, et chacun a développé sa propre « colonie ». Koch a ainsi découvert une culture pure « naturelle », pour autant que l'on empêche les différentes colonies de se mélanger.

Cette simple observation le conduit alors à comprendre qu'un milieu de culture solide, et non liquide comme il est d'usage d'en utiliser, permettrait de maintenir séparées les différentes colonies. De là, Koch montre que la gélatine peut permettre de solidifier un milieu de culture liquide contenant les nutriments appropriés à chaque type de bactérie. Cette méthode de culture pure sur milieu solide

a conduit à l'isolement et à la caractérisation, pendant les vingt années qui suivent, des organismes causaux de toutes les maladies bactériennes majeures qui affectent l'être humain. (Brock 1999, p. 108)

La « vie individuelle » des microorganismes peut enfin être observée directement, du moins dans tous les cas où l'on parvient à les cultiver. En ce sens, la technique de culture pure mise au point par Koch, par sa simplicité, son efficacité et son accessibilité, répond à l'espoir formulé par Henle en 1840 mais va aussi plus loin. Non seulement les

⁴¹ Brock note que ces postulats ou principes, publiés en 1884, n'étaient pas présents au début des recherches de Koch, et ne lui ont pas servi de guides. Il s'agit plutôt de « formalisations de certaines hypothèses qu'il a adoptées inconsciemment dans ses travaux antérieurs » (Brock 1999, p. 118). Pourtant, c'est bien en tant que guides *pour les recherches futures* que Koch les présente.

microorganismes peuvent être observés hors du corps, mais ils peuvent également être séparés les uns des autres. Les méthodes de Lister et Koch permettent véritablement d'« individualiser » les différents germes.

Mais Koch ne fait pas qu'établir une nouvelle méthode de culture. Il formule les principes pour en faire la base d'une preuve permettant d'associer un microorganisme spécifique à une maladie spécifique. En 1884, il écrit ainsi qu'

il est nécessaire, pour obtenir une preuve parfaite, de s'assurer que le parasite et la maladie ne sont pas seulement corrélés, mais véritablement reliés de manière causale, et que le parasite est la cause véritable, et directe, de la maladie. Ceci ne peut être fait qu'en séparant complètement le parasite de l'organisme malade, *et de tous les produits de la maladie qui pourraient avoir une influence sur la maladie*, puis en introduisant le parasite isolé dans des organismes sains, et en induisant la maladie à nouveau, avec tous ses symptômes et propriétés caractéristiques. (Koch 1999 [1884], p. 116. Je souligne)

Séparer à l'aide de cultures pures d'une part, et réintroduire ensuite pour recréer la maladie d'autre part : tels sont les principes à suivre pour prouver qu'un organisme est bien la cause, et la seule cause, d'une maladie spécifique.⁴² Mais ce faisant, on apporte aussi la preuve du caractère *vivant* du corps qui cause la maladie, car un corps non vivant ne pourrait se développer et se reproduire ainsi dans un milieu de culture adapté.

Ce n'est que lorsqu'il est possible de regarder ces structures croître [...] que l'on peut conclure avec certitude qu'elles sont vivantes et appartiennent à la classe des plantes inférieures. (Koch 1999 [1884], p. 116)

Quarante-quatre ans après les *Recherches pathologiques* de Henle, Koch fournit la « preuve parfaite » de la vie des agents causaux des maladies contagieuses : une preuve qui repose à la fois sur une technique sûre et des principes clairs.

⁴² En réalité, à ces deux étapes s'ajoute une troisième et dernière étape : une fois la maladie recréée à partir des germes isolés, il faut encore isoler, à nouveau, les germes en question, afin de s'assurer que la maladie n'est pas créée par d'autres germes susceptibles de donner lieu aux mêmes symptômes et caractéristiques.

Grâce aux travaux de Koch, de Lister, de Pasteur, de leurs collaborateurs mais aussi de leurs opposants, et encore de bien d'autres chercheurs, l'hypothèse des germes commence à prendre les traits d'une véritable théorie, fondée sur des techniques de plus en plus partagées et éprouvées, et dotée de principes capables de mettre en place une véritable communauté de chercheurs. La « théorie des germes » peut donc légitimement concurrencer l'ancienne doctrine de la spontanéité des maladies et montrer que la maladie, souvent, n'est pas « intérieure », c'est-à-dire que son origine ne se situe pas dans le corps malade.

Mais si la jeune théorie des germes se renforce face à des théories adverses, elle éprouve dans le même temps des difficultés internes. Il n'est en effet pas toujours facile de déterminer *quel* est le corpuscule responsable, celui qui est la cause unique de la maladie, et ce en dépit des progrès des méthodes d'isolement. Comment déterminer, lorsque différents microorganismes sont associés à une même maladie, lequel est la cause véritable de la maladie ? Les difficultés se font encore plus grandes lorsqu'en plus des microorganismes observés et isolés, *quelque chose d'autre*, semble-t-il, pourrait causer la maladie. La cause des maladies contagieuses et de la putréfaction est-elle toujours un « organisme » ? C'est ce doute qui rend encore possible d'opposer, à l'hypothèse des germes ou microorganismes, celle des « virus ». Pour illustrer cette opposition, nous présentons ici les controverses autour de l'étiologie du charbon, maladie à la fois animale et humaine.

1.2.4. Des virus « ou » des organismes ? Controverses autour de la maladie du charbon (1850-1877)

Au mois d'août 1850, M. Bayer, rendant compte des recherches qu'il avait faites en collaboration de M. Davaine sur la contagion de la maladie appelée *sang de rate*⁴³, dit : « Il y avait en outre dans le sang de petits corps filiformes, ayant environ le double en longueur du globule sanguin. Ces petits corps n'offraient

⁴³ C'est le nom de la maladie du charbon lorsque celle-ci se manifeste chez le mouton.

point de mouvement spontané. » Telle est, quoiqu'on l'ait souvent contesté, la date véritable de la première observation sur les corps bactériiformes dans la maladie charbonneuse. (Pasteur & Joubert 1877a, p. 900)

Dès 1850, les travaux de Casimir Davaine (1812-1882) et de ses collaborateurs cherchent alors à déterminer « si ces corps sont l'unique *contagium* de l'anthrax » (Koch 1999 [1876], p. 90). Cette hypothèse est cependant grandement mise en difficulté par le fait qu'un sang où la bactérie n'est pas décelée peut parfois induire la maladie, et inversement, un sang contenant la bactérie peut quelquefois produire la maladie sans que l'on retrouve ensuite la bactérie dans le sang des animaux rendus malades. Ces contradictions ont été mises en évidence notamment par les médecins Pierre-François Jaillard et Emile-Claude Leplat : ceux-ci ont constaté, après avoir inoculé des lapins avec du sang charbonneux importé de Chartres, que les lapins « avaient péri rapidement, mais sans montrer de bactériidies. Néanmoins leur sang était devenu virulent, c'est-à-dire inoculable sans présenter de bactériidies » (Pasteur & Joubert 1877b, p. 107).

Ces résultats expérimentaux déconcertants posent le problème de l'origine de la *virulence* du sang charbonneux. « Virulence », terme médical ancien associé aux idées d'épidémie, de contagion ou encore de peste, pourrait signifier, si l'on s'en tient à son étymologie, ce qui est « plein de poison », plein de « virus » (Méthot 2012, p. 20).⁴⁴ Si le sang charbonneux est virulent, c'est alors parce qu'il est « plein de poison ». Mais « virulent » a ici un sens plus précis : à l'idée de toxicité (due à la présence de poison) s'ajoute le fait d'être « inoculable ». Comme l'écrivent Pasteur et Joubert, le sang charbonneux est virulent « c'est-à-dire inoculable » (Pasteur & Joubert 1877b, p. 107). Cela signifie qu'un sang virulent n'est pas seulement plein de poison : il est capable également d'*induire* ou de *reproduire* la maladie lorsqu'il est introduit dans le corps d'un animal sain. Dans ce contexte, « virulence » réfère donc bien à deux propriétés distinctes : la toxicité et le fait d'être « inoculable ».⁴⁵

⁴⁴ Le mot virulence a pour origine le mot latin *virulentus*, qui signifie « plein de poison ».

⁴⁵ Comme l'indique Pierre-Olivier Méthot, ce sont encore dans une très large mesure ces deux caractéristiques qui, reformulées, sont associées par les biologistes actuels à l'idée de virulence. Dans les

Le problème est ici de trouver l'origine de ces deux propriétés afin d'expliquer la virulence du sang charbonneux. Les recherches se concentrent sur l'identification du microorganisme présent dans le sang charbonneux, microorganisme qui serait le véritable *porteur* de la virulence et donc le véritable responsable de la maladie. L'idée de « porteur de la virulence » est cependant à prendre avec précaution. Si la virulence est alors souvent conçue comme étant la virulence *d'un* germe, les chercheurs sont en même temps conscients que cette virulence ne saurait être une propriété du *seul* microorganisme. Dans les expériences, il est souvent observé que la virulence dépend certes du microorganisme mais également de l'hôte. La virulence est une propriété « partagée » car relative à l'interaction particulière entre un hôte et un virus (ou microorganisme, si les deux termes sont distingués). En fonction de l'*espèce* sur laquelle les expériences sont faites, en fonction de l'*âge* de l'individu, la « virulence du microorganisme » *varie*.⁴⁶ De manière plus étonnante encore, deux individus *de la même espèce et du même âge* peuvent être affectés de manière différente.⁴⁷

Si donc les recherches mettent l'accent sur l'identification de « germes de la virulence », celle-ci n'est pourtant pas réduite à n'être qu'une propriété des germes, indépendante de l'hôte. Pour reprendre la distinction faite par Pierre-Olivier Méthot, si les recherches sur les maladies contagieuses dans les années 1870 et 1880 adoptent essentiellement un style de raisonnement « exogène », où l'on recherche la cause de

années 1990 par exemple, la virulence est à la fois « infectivité » ou capacité à coloniser et envahir un hôte, et « sévérité » de la maladie. (Méthot 2012, p. 133)

⁴⁶ Le fait que la virulence (d'un virus ou d'un germe, lorsque les deux sont distingués) puisse varier conduit à tenter de diminuer, d'atténuer celle-ci. Nous reviendrons sur ce point, essentiel pour comprendre la façon dont les représentations des virus ont évolué dans les années 1880, lors de l'examen des « virus-vaccins » et du développement de la vaccination au paragraphe suivant. Sur l'importance de la virulence dans les travaux sur la variation des microorganismes en général, voir Mendelsohn 2002.

⁴⁷ L'une des illustrations les plus frappantes de ce fait sera mise en évidence au début des années 1900 par les travaux de Robert Koch en épidémiologie. Responsable en 1902 d'une campagne de dépistage de la fièvre typhoïde, ce dernier met en évidence l'existence de « porteurs sains » de la maladie, c'est-à-dire d'individus non affectés par la présence du microorganisme alors même qu'ils sont bien *porteurs* du germe (Gradmann 2010). L'existence de porteurs sains contraint à distinguer entre individu « sain » et individu « non atteint », ainsi qu'entre « être malade » et « être infecté ». Un individu peut être sain *même s'il est atteint*, c'est-à-dire porteur de la bactérie ; un individu peut n'être pas malade alors même qu'il est infecté. Mary Mallon (1869 - 1938), stigmatisée comme « Typhoid Mary », est restée tristement célèbre en tant que porteuse saine (ou « asymptomatique ») de la bactérie et pour avoir passé près de trente ans en quarantaine, état d'isolement dans lequel elle meurt en 1938.

la virulence dans un agent *extérieur* au corps malade, un style de raisonnement plus « endogène » où l'on conçoit la virulence par les caractéristiques de l'hôte et les modifications qu'il subit est néanmoins présent, bien que peu approfondi (Méthot 2012, p. 23).⁴⁸

La différence entre ces deux styles de raisonnement apparaît d'ailleurs dans les hypothèses proposées à la suite des expériences déroutantes de Jaillard et Leplat. Davaine pour sa part maintient l'hypothèse du rôle causal des « corps filiformes » ou « bactériiformes », tout en admettant qu'elle demande plus ample démonstration aux vues des objections de Jaillard et Leplat. L'hypothèse de Davaine privilégie ainsi une approche « exogène » de la virulence du sang charbonneux. À l'inverse, Jaillard et Leplat proposent sur la base de leurs expériences de reconsidérer complètement l'étiologie du charbon.

MM. Jaillard et Leplat affirmèrent donc : Que l'affection charbonneuse n'est pas une maladie parasitaire ; Que la bactérie est un épiphénomène de la maladie, et ne peut en être considérée comme la cause ; Que le *sang de rate* [...] est d'autant plus inoculable qu'il contient moins de bactériidies.
(Pasteur & Joubert 1877b, p. 107)

En d'autres termes, le charbon est une maladie dont la cause n'est pas *un organisme ou parasite extérieur* au corps (il n'y a pas de « parasite » du charbon). L'explication de la maladie doit donc se trouver ou bien dans des causes *internes* au corps de l'individu affecté, ou bien dans une origine externe non organique, non vivante. On a bien ici affaire à une explication qui rejette toute cause exogène *vivante* – l'hypothèse de Jaillard et Leplat n'excluant pas le rôle d'agents chimiques ou de « certaines conditions du sol » (Koch 1999 [1876], p. 90).

⁴⁸ Une telle distinction entre styles endogène et exogène est empruntée, comme le souligne Méthot, à l'historien des sciences Ton van Helvoort, lui-même fortement inspiré par les travaux du biologiste et médecin Ludwig Fleck (1896-1961) (voir par exemple Helvoort 1992 & 1994b). Cette distinction « capture et reformule une ancienne distinction en histoire de la médecine entre les conceptions ontologique et physiologique de la maladie. Alors que la première décrit les maladies comme [le résultat d']agents invasifs provenant de l'extérieur, la seconde structure les maladies en termes de perturbations métaboliques internes » (Méthot 2012, p. 23).

Dans un article de 1876 sur l'étiologie du charbon (Koch 1999 [1876]), Koch présente une série d'expériences qui répondent aux objections de Jaillard et Leplat. Elles permettent notamment de montrer que, même dans le cas où l'on suppose que c'est dans le sol que résident les conditions propices à donner la maladie, il faut encore incriminer la bactérie observée par Davaine, et rien que cette bactérie. Afin de démontrer cela, Koch s'appuie sur les travaux de Ferdinand Julius Cohn (1828-1898) qui, en cherchant à « déterminer directement et expérimentalement la température qui ferait perdre aux bactéries leur pouvoir de reproduction » (Cohn 1999 [1876], p. 51), a mis en évidence la formation par certaines bactéries de « spores ». Ces spores, formes « dormantes » de la bactérie, ont la capacité de résister à des températures bien plus extrêmes que la bactérie elle-même sous sa forme filamenteuse. Lorsque les conditions sont favorables, les spores redonnent naissance à la bactérie d'origine.

Ayant en tête les découvertes de Cohn, Koch raisonne alors de la manière suivante : si la bactérie identifiée par Davaine, *Bacillus anthracis*, est capable de former des spores, alors cela pourrait expliquer plusieurs phénomènes. D'une part, les « conditions du sol » capables de donner lieu à la maladie se verraient précisées. C'est parce que le sol contiendrait des spores de cette bactérie qu'il pourrait transmettre le charbon. En outre, cela expliquerait pourquoi un sang qui ne contient pas les bactéries pourrait malgré tout causer la maladie. Les spores, présentes dans le sang mais non identifiées en tant que spores de *Bacillus anthracis*, pourraient, en se développant, redonner naissance à la bactérie, et de là, à la maladie.

Par le biais de nombreuses expériences, Koch parvient à reconstruire le « cycle de vie » de *Bacillus anthracis*. Il met en évidence la formation de spores et le fait que ces spores peuvent bien redonner naissance à la bactérie. Il conclut de ses résultats que c'est bien *Bacillus anthracis*, et *Bacillus anthracis* seul, qui cause la maladie charbonneuse. Les travaux de Cohn et de Koch, combinés, ont un impact fort sur l'évolution de la compréhension des maladies contagieuses. Non seulement il faut suivre pas à pas les étapes du développement d'un contagé pour s'assurer de son rôle dans une maladie, mais en outre on peut désormais inscrire au rang des agents responsables de maladie de véritables « germes ». Les spores sont en effet les graines

ou germes des futures bactéries. Ceci révèle d'ailleurs l'ambiguïté forte de l'appellation « théorie des germes », où les germes sont soit de véritables germes, premiers stades du développement d'un être vivant, soit des « germes de maladies », où le mot germe est pris au sens de « source », « origine » ou encore « cause ».

Si les travaux de Koch contribuent fortement à défendre l'hypothèse de Davaine face aux objections de Jaillard et Leplat, les discussions sur l'origine et la cause du charbon ne s'arrêtent pourtant pas là, comme le souligne Pasteur en 1877.

Dans un Mémoire remarquable, publié en 1876, le Dr Koch a constaté que les petits corps filiformes découverts par M. Davaine peuvent passer à l'état de corpuscules brillants après s'être reproduits par scission, [...] et que ces corpuscules peuvent régénérer dans le sérum et l'humeur de l'œil les petites baguettes pleines, [...] ainsi on doit penser que ces corpuscules peuvent passer d'une année à l'autre sans périr, prêts à propager le mal. C'est l'opinion du Dr Koch. / Malgré les observations si précises de M. Davaine et du Dr Koch, les esprits sont encore partagés au sujet de la véritable étiologie du charbon. (Pasteur & Joubert 1877a, p. 901)

En particulier, Paul Bert (1833-1886), physiologiste alors connu notamment pour ses travaux sur l'oxygène comprimé et ses effets toxiques sur les êtres vivants, oppose à l'hypothèse de Davaine une autre hypothèse qui, tout en s'inscrivant dans un style de raisonnement exogène, ne se laisse pourtant pas réduire à l'hypothèse de Davaine.⁴⁹ En janvier 1877, soit un an après l'article de Koch, Paul Bert expose les résultats de ses expériences à la Société de Biologie.

Je puis faire périr la bactériodie dans la goutte de sang par l'oxygène comprimé, inoculer ce qui reste et reproduire la maladie et la mort sans que la bactériodie se montre. Donc les bactériodies ne sont ni la cause ni l'effet nécessaire de la maladie charbonneuse. Celle-ci est due à un virus. (Bert 1877, *cit. in* Pasteur & Joubert 1877a, p. 903)

⁴⁹ Sur la controverse entre Paul Bert et Casimir-Joseph Davaine, on pourra consulter l'ouvrage de Jean Théodoridès consacré à ce dernier (Théodoridès 1968, pp. 107-108).

Dans cette déclaration, Bert distingue très explicitement « virus » et « bactériodie ». Si la maladie apparaît alors que la bactériodie a été tuée dans le sang et si la bactériodie ne réapparaît pas dans le sang des animaux rendus malades, alors la cause doit être un « virus ». Mais que sont les virus ?

Comme le notent Pasteur et Joubert alors qu'ils tentent d'examiner l'hypothèse de Bert, « la nature de ces derniers est encore obscure et mystérieuse » (Pasteur & Joubert 1877a, p. 905). S'agit-il d'un organisme ? S'agit-il d'un corpuscule organisé mais inerte ? Est-ce un simple agent chimique ? Est-il soluble ou au contraire particulaire et insoluble ? En dépit des obscurités au sujet des virus, les chercheurs semblent s'accorder sur certaines caractéristiques. Tout d'abord, un virus n'est pas une substance chimique soluble, puisque Pasteur et Joubert étudient séparément « les hypothèses d'une substance diastasique⁵⁰ soluble *ou* d'un virus à granulations microscopiques » (Pasteur & Joubert 1877a, p. 904. Je souligne).

La première hypothèse, celle d'une substance diastasique soluble, est réfutée par les auteurs à l'aide d'une méthode de filtration de sang charbonneux : lorsque le liquide est filtré, l'inoculation est sans effet. Si le ferment avait été soluble, alors il serait resté présent dans le liquide filtré, et l'inoculation du filtrat aurait fait apparaître la maladie. Le succès de la filtration indique que l'agent responsable de la maladie est insoluble et particulaire ; ainsi, il a pu être retenu dans les pores du filtre. La seconde hypothèse, celle d'un « virus à granulations microscopiques », peut alors être examinée. Les expériences de Paul Bert ont soumis le sang charbonneux à la compression de l'oxygène, procédé qui tue les bactériodies. Pourtant, le sang a conservé sa virulence. Si la virulence est conservée, cela indique pour Bert que les agents responsables de la maladie *ne sont pas des organismes*, car ceux-ci auraient été tués.

⁵⁰ Selon l'étymologie, « diastase » signifie séparation. En chimie et biochimie, ce terme est souvent pris comme synonyme d'enzyme. Dans ce texte, et dans les textes de l'époque, diastase désigne une substance chimique capable de dissocier les éléments d'un corps organisé. Cette substance chimique peut en outre être « un produit de la bactériodie, [et] se régénérer, par conséquent, en même temps que celle-ci » (Pasteur & Joubert 1877a, p. 904).

Or les virus sont caractérisés, dans l'état actuel de la science, par l'absence d'organismes figurés microscopiques. La conservation de la virulence, à la suite de la compression, devait conduire M. Paul Bert à admettre la virulence propre sans organismes. (Pasteur & Joubert 1877b, p. 111)

Les virus seraient donc définis comme étant « la virulence propre sans organismes ». Mais il reste à déterminer de quoi sont faits les virus, s'ils ne sont ni des substances chimiques solubles, ni des organismes vivants.

Il semble qu'ils étaient alors conçus comme des entités hybrides. « On se rappelle que M. Chauveau a annoncé que les virus n'agissent que par des particules solides qu'ils tiennent en suspension » (Pasteur & Joubert 1877a, p. 905). D'après cette description, les virus pourraient être des liquides dans lesquels seraient « tenus en suspension » des particules solides. Celles-ci seraient arrêtées par le filtre, mais non le liquide.

Dans les cultures un virus a pu se reproduire en même temps que la bactériodie, virus chargé de corpuscules microscopiques, lesquels seraient arrêtés par les matières filtrantes, en même temps que les globules du sang et les bactériodies. (Pasteur & Joubert 1877a, p. 905)

Selon cette description, seule la partie liquide du virus pourrait passer à travers les pores du filtre. Néanmoins, l'action du virus semble, si l'on en croit l'opinion de M. Chauveau, conditionnée par la présence de ces corpuscules. Sans eux, le virus serait alors dépourvu de toute efficacité, donc de toute virulence. C'est précisément ce qui va conduire Pasteur et Joubert à rejeter l'hypothèse du virus de Bert : elle n'explique pas qu'un sang filtré conserve sa virulence.

Mais cette hypothèse et les descriptions qui en sont données témoignent de la profonde ambiguïté du terme. Les « virus » seraient quelque chose d'hybride, un liquide tenant des solides en suspension. L'ambiguïté ne s'arrête pas là : les « particules solides » tenues par le virus présentent elles-mêmes un caractère ambigu. Ces solides sont-ils « organisés ou amorphes » (Pasteur & Joubert 1877a, p. 905) ? C'est là peut-être le point le plus étrange de la description du virus. Tout en n'étant pas

un organisme, celui-ci pourrait, comme indiqué dans la description plus haut, « se reproduire en même temps que la bactériodie » (*Ibid.*, p. 905). Comment un être non vivant pourrait-il se reproduire ? Pasteur et Joubert maintiennent l'ambiguïté en présentant deux scénarios qui ont pu être invoqués, sans trancher.

La bactériodie pourrait le produire, ou le virus lui-même, après avoir eu sa première origine dans le sang charbonneux, pourrait se reproduire à la façon d'un organisme. (Pasteur & Joubert 1877a, p. 905)

Un virus ne serait donc pas un organisme, tout en étant susceptible de se comporter « à la façon d'un organisme ».

De cette analyse de l'emploi du mot virus dans le cadre de la recherche de la cause du charbon, il résulte que « virus » semble être encore, à la fin des années 1870, quelque chose de relativement indéterminé et indéfini. Tout en étant supposé être distinct à la fois d'une substance chimique soluble et d'un être organisé vivant, le virus est pensé comme un curieux mélange de ces deux entités. En outre, malgré l'existence de critères expérimentaux permettant d'une certaine manière de le mettre en évidence (l'oxygène comprimé ne le tue pas), il reste très difficile de savoir si l'on a affaire à une réelle entité. En ce sens, le virus est ici comparable au miasme que décrivait Henle : il est un concept, et pas vraiment plus qu'un concept car l'expérimentation n'en donne aucune définition précise. Un virus est alors ce que l'on obtient, tout comme le miasme, « par élimination » : une hypothèse invoquée quand aucune autre n'est satisfaisante, une hypothèse formulée pour mettre un nom sur ce que l'on ne sait pas.

C'est sans doute pour toutes ces raisons – l'aspect hybride et le manque de contenu expérimental – que le mot virus n'a pas pu conserver encore longtemps son caractère hybride. Peut-être n'y avait-il pas suffisamment de raisons de maintenir une hypothèse tierce entre la substance chimique soluble et le microorganisme, ou peut-être ce terme était-il trop hybride pour être une véritable « tierce » hypothèse. Comme le montrera la suite de ce travail, nous privilégierons la seconde interprétation. Car s'il est vrai que, formulée comme telle, l'hypothèse du virus est trop hybride pour

apporter quelque chose de nouveau, il est faux de dire que les raisons manquaient de croire qu'il y avait d'autres agents responsables des maladies contagieuses. Les spores en sont l'illustration : ce n'est pas l'organisme qu'est la bactériodie *en tant que telle* qu'il faut toujours rechercher, mais parfois l'une des formes qu'elle prend au cours de son cycle de développement.

Les enquêtes sur l'étiologie du charbon se précisent et se concluent sans que la nature des virus soit davantage éclairée. Cependant, Pasteur, suivant l'idée de Davaine selon laquelle les débats viendraient de ce que l'on a affaire à deux maladies et non à une seule, parvient à mettre en évidence une distinction entre deux organismes, chacun étant associé à une maladie différente. Le premier, la bactériodie, est bien l'organisme responsable de la maladie du charbon. En revanche, le fait qu'un sang puisse être virulent sans contenir de bactériodie s'explique par la présence de « vibrions septiques » ou vibrions de la putréfaction. Or ces vibrions ne donnent pas naissance à la maladie du charbon, bien qu'ils entraînent l'apparition de certains symptômes comparables (notamment l'agglutination des globules sanguins). Ces vibrions sont responsables d'une maladie que Pasteur et Joubert nomment, de manière imprécise, « putréfaction » ou « septicémie » – car en réalité, il existe de nombreuses formes de putréfaction du fait qu'il existe différents types de vibrions pouvant la causer. De véritables organismes sont ainsi mis en évidence, même dans la putréfaction ou septicémie qu'on associait traditionnellement à un « virus septique », à une « sepsine » ou encore à une « septine » (ces deux derniers termes indiquant clairement, contrairement à celui de « virus septique », que l'on n'a pas affaire à un être particulière, voire organisé).

Si la nature des « virus » n'est pas précisée au cours de ces discussions, le sens du terme restant situé quelque part entre « substance soluble » et « microorganisme », « virus » semble néanmoins, par la suite, être progressivement rapproché de celui de microorganisme ou germe, tout en se distinguant plus sûrement de celui de « substance soluble ». À partir de la fin des années 1870, « virus » n'est plus que très rarement employé comme synonyme de « poison ».

Cette dissociation entre virus et poison devient particulièrement explicite lors de la mise en évidence du « poison diphtérique » dans les années 1880. En 1888, Emile Roux (1853-1933) et Alexandre Yersin (1863-1943), dans une étude appelée « Contribution à l'étude de la diphtérie » (Roux & Yersin 1888), approfondissent les travaux de Friedrich Johannes August Loeffler (1852-1915). Leurs expériences permettent en particulier de répondre à une énigme soulevée par Loeffler. Celui-ci avait remarqué que le bacille de la diphtérie (également appelé bacille de Klebs en référence à son premier découvreur) ne se multipliait qu'au point d'inoculation, sans que l'on puisse trouver les bacilles dans l'ensemble du corps. Or la diphtérie est une infection généralisée.

Comment une culture en un point si restreint du corps donne-t-elle lieu à une infection générale et à des lésions vasculaires de tous les organes ? On a pensé qu'au lieu de la culture un poison très actif était élaboré, et que de là il se répandait dans tout l'organisme. (Roux & Yersin 1888, p. 642)

Ainsi l'hypothèse d'un poison produit par le bacille de la diphtérie offre-t-elle une réponse possible à l'énigme soulevée par Loeffler. L'hypothèse est confirmée par les travaux de Roux et Yersin, qui parviennent bien à mettre en évidence que le poison diphtérique est la substance active : même en l'absence des bacilles, ce poison suffit, selon les doses, à recréer la maladie.

Dans ce texte, considéré comme le texte qui introduit la notion de « toxine » en microbiologie, les auteurs font une nette distinction entre « poison » et « virus ». Le virus, ici, c'est le « virus diphtérique » (Roux & Yersin 1888, p. 687) ou encore les « virus vivants » (Roux & Yersin 1888, p. 646). Jamais le mot virus n'est utilisé pour désigner la toxine diphtérique, toujours appelée « poison » ou « liquide toxique » par les auteurs qui ne sont pas encore en mesure de déterminer s'il s'agit « [d']un alcaloïde ou [d']une diastase » (Roux & Yersin 1888, p. 646). Ainsi, « virus », pour Yersin et Roux, désigne un microorganisme vivant, sans ambiguïté.

Dans les années qui séparent le texte de Pasteur et Joubert sur le charbon (1877) et celui de Yersin et Roux sur la toxine diphtérique (1888), « virus » semble avoir perdu

toute ambiguïté. Il ne désigne plus un poison ni tout autre substance soluble, non organisée et non vivante. Le terme est devenu simple synonyme de « microorganisme », « germe » ou encore « microbe », terme proposé dès la fin des années 1870 par le chirurgien Charles Emmanuel Sédillot afin de remédier à la pléthore de termes utilisés pour désigner les microorganismes.

Les noms de ces organismes sont très nombreux et devront être définis et, en partie, réformés. Le mot *microbe* ayant l'avantage d'être plus court et d'une signification plus générale, et mon illustre ami, M. Littré, le linguiste de France le plus compétent, l'ayant approuvé, nous l'adoptons, sans néanmoins renoncer à ceux en usage, pour la désignation de variétés plus particulièrement étudiées. (Sédillot 1878, p. 634)⁵¹

A la fin des années 1880, diverses causes des maladies contagieuses, qu'on appelle également maladies « infectieuses » ou maladies « virulentes »⁵², ont été identifiées,

⁵¹ Ce texte, acte de naissance du mot « microbe », est accompagné d'une note importante où Sédillot donne une liste non exhaustive (voir ci-dessous) des nombreux « noms de ces organismes ». Le terme « virus » n'apparaît pas car il est, pour Sédillot qui écrit en 1878, encore associé à l'idée d'un fluide toxique et non à celle d'un microorganisme. Je restitue ici dans son intégralité la note de Sédillot : « microzoaires, microphytes, aérobies, anaérobies, microgermes, micrococci, microzymas, bactéries, bactériidies, vibrions, microdermes, conferves, ferments, monades, animalcules, corpuscules, torules, *penicillium*, *aspergillus*, infusoires, *leptothrix*, *leptothricum*, spores de l'achorium, de favus, de l'oïdium, du muguet, organismes de l'acide tartrique droit et gauche, zymases septiques et septicémiques, etc. »

⁵² Si ces termes – « contagieuses », « infectieuses » et « virulentes » – peuvent être employés comme synonymes, il n'y a pourtant pas stricte équivalence entre eux. Une maladie « infectieuse » est une maladie dont la cause est un microorganisme parasitaire ou l'un de ses stades de développement ou encore l'un de ses produits. Le terme infectieux en vient donc à désigner tout autre chose que ce pour quoi il était utilisé dans le premier 19^e siècle. Il ne désigne plus une maladie due à un air « infect », malsain, ni une maladie due à des modifications à l'intérieur du corps malade sans intervention d'une cause extérieure. Une maladie « contagieuse » est une maladie infectieuse dans le nouveau sens du terme, mais l'emploi de « contagieux » met l'accent sur la recherche non plus seulement de la cause de la maladie, mais du *véhicule* de la cause de la maladie. Par exemple, la toxine diphtérique est bien la cause de la maladie, mais elle n'est pas son propre véhicule : c'est la bactérie qui, passant d'un individu à un autre, transmet la maladie. Les véhicules sont divers, allant de la bactérie productrice de toxine, à l'individu malade (ou porteur sain), capable de communiquer la maladie aux individus autour de lui, en passant par les hôtes intermédiaires par lesquels le microorganisme passe avant d'atteindre son hôte définitif. Les hôtes intermédiaires peuvent être des « réservoirs » (espèces qui coexistent avec le microorganisme en étant, de manière générale, peu affectées par sa présence) ou des « vecteurs ». Les vecteurs, dont l'existence est mise en évidence dans les années 1880, sont des hôtes intermédiaires au sein desquels le microorganisme ne fait pas que passer mais où il se *développe* véritablement (pour une discussion sur le concept de vecteur, sa découverte, et les rapprochements entre parasitologie et théorie des germes, voir Farley 1989). Enfin, les maladies « virulentes » sont bien elles aussi des maladies infectieuses, car ce sont des maladies « à virus », mais l'accent est ici mis sur certaines caractéristiques bien précises. Les maladies virulentes sont les maladies qui « ne récidivent pas »

et parmi ces causes, les virus occupent une place qui semble clairement déterminée. Soit l'agent causal est un virus (ou germe ou microorganisme, etc.), soit c'est un certain stade de développement du virus (spores), soit c'est un produit du virus (toxine). Pourtant, en dépit d'un usage massif du terme virus dans le sens de « microorganisme », le terme conserve malgré tout une forte ambiguïté.

1.2.5. Des virus non vivants ? Virus « inconnus dans leur nature propre » et virus-vaccins

« Le virus varioleux, le virus vaccin, le virus de la morve, le virus de la syphilis, le virus de la peste, etc., sont inconnus dans leur nature propre » (Pasteur 1880, p. 245). Dans une communication faite à l'Académie des Sciences en 1880, intitulée « Sur les maladies virulentes, et en particulier sur la maladie appelée vulgairement *choléra des poules* », Pasteur remarque que la nature (vivante ou non vivante) de nombreux virus est encore sujette à débat. À côté des « maladies virulentes à virus vivant » dont on a pu prouver que le virus était bien un microorganisme vivant (que l'on rattache alors souvent au végétal ou à l'animal), se trouvent encore de nombreuses « maladies à virus dont la vie n'a jamais été constatée » (Pasteur 1880, p. 245). Du fait qu'on n'a pu encore prouver que *tous* les virus étaient bien des êtres vivants, un doute persiste : peut-on généraliser à *tous* les virus la caractéristique de seulement certains d'entre eux, qu'on sait être vivants ? Le problème est alors formulé comme étant un problème d'induction : comment affirmer de tous les virus ce qui n'est vrai avec certitude que pour certains d'entre eux ? De ce doute naît la possibilité que les virus dont la nature propre est encore inconnue soient des virus *non vivants*.

Sans pouvoir le démontrer rigoureusement, Pasteur tend à penser que ce n'est pas le cas et que les virus encore inconnus sont des êtres vivants. Ce qui le conduit à défendre cette idée, c'est notamment la découverte du microbe responsable du choléra des poules. Ce microbe présente ceci de particulier, par rapport à d'autres

(Pasteur 1880, p. 245), et celles dont on va pouvoir faire varier la sévérité ou le rythme, en faisant varier la virulence du virus.

microorganismes connus, que la maladie qu'il provoque *ne récidive pas*. Or les maladies virulentes dont la nature vivante des virus reste à démontrer sont également des maladies qui ne récidivent pas. Le choléra des poules, en étant *à la fois* une maladie qui ne récidive pas (caractéristique des maladies virulentes dont les virus sont encore inconnus) et une maladie dont la cause est un être vivant, ferait un « pont » entre les virus inconnus et les virus vivants.

Le virus nouveau [virus du choléra des poules] est un être animé et la maladie qu'il provoque offre avec les maladies virulentes proprement dites ce point de contact inconnu jusqu'ici dans les maladies virulentes à parasites microscopiques : le caractère de la non-récidive. Son existence jette en quelque sorte un pont entre le terrain propre aux maladies virulentes à virus vivant et celui des maladies à virus dont la vie n'a jamais été constatée. (Pasteur 1880, p. 245)

C'est donc sur la base d'un raisonnement par analogie, analogie reposant sur le caractère de non récidive de la maladie, que Pasteur croit que les virus dont la nature est encore indéterminée sont vivants.

L'exemple du raisonnement de Pasteur face aux « virus inconnus » nous intéresse car il souligne l'importance de ces derniers dans le maintien d'une ambiguïté propre au terme virus. Si Pasteur choisit ici de croire que les virus inconnus sont bien des êtres vivants dont on n'a pas encore pu démontrer le caractère vivant, on peut également à l'inverse penser que parmi ces virus inconnus, au moins certains d'entre eux ne sont pas des microorganismes vivants. Le terme « virus » conserve ainsi, du fait d'être associé à ce qu'on ne connaît pas encore, à ce qui reste à connaître, une ambiguïté que n'ont pas les termes « microorganisme », « microbe » et « germe ». Alors qu'un virus peut correspondre à une cause de maladie vivante ou non vivante, microorganisme et microbe désignent toujours un être vivant. Cet usage du mot virus pour mettre un nom sur un agent causal de maladie encore indéterminé quant à sa nature vivante ou non est précisément ce qui, selon nous, a conduit à utiliser ce mot plutôt que microbe, germe ou microorganisme, pour désigner dans les années 1890 un type particulier de virus inconnus : les virus « ultrafiltrables ».

Mais si une telle ambiguïté des virus, vivants ou non vivants, se maintient, ce n'est pas uniquement parce que la nature de certains virus reste à déterminer. Cette ambiguïté provient également des travaux sur les « virus-vaccins » qui contribuent à réinterroger le lien entre virus *vivant* et maladie. S'appuyant sur les travaux d'Edward Jenner (1749-1823) sur la variolisation et la vaccination⁵³, ainsi que sur les expériences de ses collaborateurs Emile Roux (1853-1933), Emile Duclaux (1840-1904) et Charles Chamberland (1851-1908), Pasteur montre que la virulence des microbes ou virus peut être atténuée (ou augmentée).⁵⁴ Cette variation de la virulence des germes, dont l'étude a joué un rôle essentiel pour aligner les germes « avec les autres êtres vivants » (Mendelsohn 2002, p. 3), est le principe même de la vaccination.

Lorsque les poules ont été rendues suffisamment malades par un virus atténué, qui a été arrêté dans son développement par la résistance vitale, si alors on lui inocule un virus virulent, elles ne subissent aucun effet fâcheux ou ne présentent que des symptômes passagers. Elles ne meurent plus par l'action d'un virus mortel. (Pasteur 1881, p. 226)

De ces travaux naissent l'espoir de trouver pour chaque maladie associée à un virus, un vaccin, c'est-à-dire un virus capable de déterminer une maladie moins grave. Ce virus-vaccin, bien qu'étant une certaine « variété » du virus initial, est pourtant bien aussi le *même* virus.

⁵³ La variolisation, procédé très ancien, consiste à inoculer la variole afin de protéger de celle-ci. Sans garantie de réussite, ce procédé permettait, dans un grand nombre de cas, de protéger les individus en provoquant un premier contact avec la maladie afin que ceux-ci soient comme réfractaires au développement de la maladie lors des contacts ultérieurs. La vaccination, telle qu'elle est développée par Edward Jenner, consiste à inoculer la vaccine, maladie affectant les vaches et également connue sous le nom de picote de la vache ou *cow-pox*, afin de protéger les êtres humains de la variole. La vaccination de Jenner repose en grande part sur le constat que les vachers ayant été exposés à la vaccine étaient beaucoup plus résistants à la variole.

⁵⁴ Dans une intervention au Congrès International de Londres (septième session) de 1881, Pasteur présente une première méthode d'atténuation par l'oxygène de l'air, découverte au cours de recherches sur le choléra des poules (Pasteur 1881). Quelques années plus tard, en 1884, il présente une autre méthode d'atténuation utilisée pour le virus de la rage. C'est en passant le microbe sur des singes, et non plus uniquement sur des chiens, que l'on parvient à faire diminuer la virulence de ce microbe (Pasteur 1933 [1884]). Alors que le virus-vaccin du choléra des poules est utilisé à titre préventif ou prophylactique, celui pour la rage est utilisé à titre curatif, pour des individus ayant été mordus par des chiens enragés.

La diminution dans la virulence se traduit dans les cultures par un faible retard dans le développement du microbe ; mais au fond il y a identité de nature entre les deux variétés du virus. (Pasteur 1880 p. 244)⁵⁵

S'il y a identité, cela signifie aussi que le virus atténué n'est en rien « moins vivant » que le virus non atténué. Selon Pasteur, c'est là que se situe l'une des différences essentielles entre ses travaux sur la variation de la virulence (ici du microbe du choléra des poules) et les travaux de Jenner : « nous savons que notre vaccin, à nous, est un être vivant » (Pasteur 1880 p. 246).

De prime abord, il semble donc que le fait que les microbes ou virus puissent varier et être utilisés comme vaccins s'accordent parfaitement avec leur nature d'être vivant. Pour William Roberts, médecin à la Manchester Royal Infirmary, cette possibilité pour un microorganisme de varier constitue même une preuve de leur nature vivante. Lorsqu'il présente une communication au congrès de la British Medical Association à Manchester, en août 1877, il déclare ainsi que

si les contagions sont des organismes, ils doivent nécessairement posséder les tendances et attributs fondamentaux de tous les êtres organisés. Parmi les plus importants de ces attributs figure la capacité de 'variation'. (Roberts 1877, p. 327)

Ainsi, continue Roberts,

les lois de la variation semblent s'appliquer d'une manière curieusement exacte à de nombreux phénomènes des maladies contagieuses. L'une de ces lois est la tendance qu'a une variation, une fois produite, à devenir permanente et à être transmise [...] des parents à la descendance ; une autre loi importante est la tendance d'une variation, après avoir persisté un certain temps, à revenir à nouveau (lorsque les conditions sont modifiées) au type originel. (Roberts 1877, p. 327)

⁵⁵ Concernant les débats sur les espèces et variétés des microorganismes, nous renvoyons notamment à l'article de Mendelsohn (2002 ; voir aussi Summers 1991).

Les travaux sur les virus-vaccins semblent donc confirmer en tout point l'idée que les virus – même ceux qui ne sont pas encore connus, comme la rage sur laquelle travaille Pasteur au début des années 1880 – sont des êtres vivants.

Pourtant, certaines découvertes mettent bientôt ce raisonnement en difficulté : un virus tué peut faire un très bon « virus-vaccin ». ⁵⁶ Mais si le principe actif, la véritable cause de la maladie est dans le caractère *vivant* d'un microorganisme, comment un microorganisme *tué* pourrait encore avoir une quelconque activité, immunogène ou pathogène ? La possibilité pour un virus tué d'engendrer une maladie conduit à penser qu'un virus, même non vivant, pourrait lui aussi agir comme un vaccin et être cause de maladie. Or cette idée est en contradiction avec la façon dont Pasteur conçoit l'action du virus-vaccin et avec elle l'immunité. Selon Pasteur, la non-récidive d'une maladie virulente vient de la mise en place, lors des premiers contacts avec le virus (atténué ou non), d'une certaine « immunité ». Cette immunité (des organes ayant été malades) est caractérisée par l'acquisition d'une certaine impuissance à cultiver le microbe,

comme si ce dernier, par une culture antérieure, avait supprimé [chez l'individu malade] quelque principe que la vie n'y ramène pas et dont l'absence empêche le développement du petit organisme. (Pasteur 1880, p. 248)

La non-récidive des maladies virulentes, et avec elle l'efficacité de la vaccination, provient donc selon Pasteur du fait que le corps de l'individu est devenu, après les premiers contacts avec le virus, un milieu de culture impropre au microbe. Autrement dit, le virus-vaccin empêche le virus plus virulent d'être cultivé dans le corps vacciné : il empêche la *vie* du virus plus virulent dans le corps vacciné. L'explication de Pasteur fait donc reposer la vaccination et l'immunité sur le caractère vivant des virus (et des virus-vaccins), et elle menace de s'écrouler si les virus ne sont pas des êtres vivants. C'est pourquoi Pasteur niera longtemps la possibilité d'un vaccin « tué ». Pourtant, les virus-vaccins tués sont efficaces, et peu à peu il devient difficile de nier la possibilité, pour un virus « tué », de causer une maladie au même titre qu'un virus vivant. Reconnaître

⁵⁶ Dès 1886, différents chercheurs montrent que « des virus morts peuvent induire une immunité contre des virus virulents » (Gröschel & Hornick, p. 1251). L'un des premiers vaccins tués est le vaccin contre la fièvre typhoïde, mis en place indépendamment par les équipes de A. Wright et R. Pfeiffer en 1896.

cette possibilité conduit à penser qu'un virus, pris au sens large de « ce qui cause une maladie », peut être vivant ou non.

CONCLUSION DE CHAPITRE

Jusqu'aux années 1890, et pour les raisons que nous avons énoncées dans ce chapitre, le terme virus reste un terme largement indéterminé. Tout en étant distingués assez nettement des « poisons solubles » à l'aide des techniques de filtration et par la mise en évidence de véritables « poisons » ou « toxines », les virus ne sont pourtant jamais complètement et définitivement identifiés avec les « microorganismes ». Ceci est dû aux questions posées notamment par les virus encore inconnus et les virus-vaccins : tous les virus sont-ils des êtres vivants ? Un virus ne peut-il pas être une substance active sans être vivant ? Autrement dit, ne reste-t-il pas possible que certaines causes de maladies contagieuses soient autre chose qu'un microorganisme vivant et autre chose qu'une toxine ou qu'une spore ?

Le mot virus, parce qu'il conserve cette ambiguïté entre vivant et non vivant, entre microorganisme et toxine, et entre liquide et solide, pourrait ainsi exprimer ce qui reste à découvrir et à préciser plutôt que ce qui est déjà découvert et bien connu. C'est un mot pour ce qu'on ne sait pas. C'est sans doute cette ambiguïté qui conduira encore à utiliser le mot « virus » lorsqu'on aura affaire à un fluide ou filtrat virulent sans savoir d'où vient la virulence, sans pouvoir aisément associer la virulence à un microorganisme ou à une toxine. C'est précisément le contexte dans lequel une première découverte des virus – dans un sens plus proche du sens actuel du terme cette fois – a lieu dans les années 1890. Et pour désigner ces entités potentiellement différentes des entités connues, c'est notamment l'expression de « *virus* ultrafiltrables » qui s'impose.

CHAPITRE 2. NATURE, ORIGINE ET CLASSIFICATION DES VIRUS ULTRAFILTRABLES OU INVISIBLES DES ANNEES 1890 AUX ANNEES 1920

“When workers disagree, isn’t it usually due to variations in the methods used ?”
(Brock 1999 [1961], p. 1)

« Lorsque des chercheurs ne sont pas d’accord, n’est-ce pas en général dû aux différences dans les méthodes utilisées ? » (Brock 1999 [1961], p. 1)

INTRODUCTION DE CHAPITRE

Ce chapitre et les trois suivant retracent les étapes successives de la découverte des virus et l’élaboration progressive du concept « moderne » de virus (Helvoort 1994a) tel qu’il a été formulé par Lwoff en 1957, concept qui est aujourd’hui sujet à discussion (voir le chapitre 6). Ces processus occupent plusieurs décennies, allant des années 1880 aux années 1950, et conduisent à l’établissement de la virologie comme discipline à part entière, distincte de la bactériologie.

Dans ce chapitre, qui couvre une période allant des années 1890 aux années 1920, la nature vivante ou non vivante des virus « (ultra)filtrables » ou « invisibles » fait l’objet d’hypothèses souvent contradictoires. L’objectif de ce chapitre est de décrire et mettre en perspective ces hypothèses : à quelle conception du vivant sont-elles liées ? En quoi les discussions sur l’origine de la vie et l’origine des virus affectent-elles la façon dont la nature des virus est conçue ? Comment classer les virus, entre eux et par rapport aux autres entités vivantes et non vivantes, étant donné les difficultés liées à la connaissance de leur nature ?

Les chapitres 2 à 5 sont organisés en périodes historiques. Cependant l'objectif premier n'est pas ici d'écrire une histoire générale des virus ou de la virologie (voir par exemple Doerr 1938, Waterson & Wilkinson 1978, Grafe 1991, Chastel 1992). En outre, l'histoire que nous décrivons ici est avant tout guidée par un objectif philosophique, et nous accorderons moins d'attention au contexte historique (institutionnel, social, économique, politique) qu'au contexte technique et théorique. L'objectif est de comprendre comment s'est constitué, ou se sont constitués, un ou plusieurs concepts de virus au cours de cette période en fonction des techniques utilisées ou des présupposés des chercheurs, et comment la place des virus dans le monde vivant est discutée. En ce sens, notre analyse se rapproche davantage de l'ouvrage que Sally Smith Hughes¹ (1977) a consacré à l'histoire du concept de virus. Ce chapitre, tout en cherchant à éviter de faire une histoire « progressiste » qui jugerait les travaux passés à la lumière des résultats et connaissances actuelles, discute cette histoire du concept de virus à l'aide d'études récentes (par exemple Helvoort 1994a) en vue de répondre aux questions suivantes :

- Quel est le sens de la question « les virus sont-ils vivants ? » au cours de cette période ?
- Comment le monde vivant est-il défini et classé, et où les chercheurs placent-ils les virus dans ce monde vivant ?

¹ Après l'obtention d'une licence en zoologie (University of California, Berkeley) et d'un master en anatomie (University of California, San Francisco), Sally Smith Hughes fut pendant plusieurs années chercheuse à l'Institut de Recherche Cardiovasculaire (University of California Medical Center, San Francisco). Elle obtient son doctorat en histoire de la médecine à l'Université de Londres en 1972, en présentant ses recherches sur l'histoire du concept de virus. Elle est aujourd'hui chercheuse retraitée associée au Berkeley Program in Science and Technology Studies (University of California, Berkeley).

Plan du chapitre

2.1. Nature et classifications des « virus ultrafiltrables »

2.1.1. Le contexte microbiologique des années 1890

2.1.2. Hypothèses sur la nature d'une « anomalie » : le virus filtrable de la mosaïque du tabac

2.1.3. Les virus ultrafiltrables constituent-ils une *classe* distincte d'agents pathogènes ?

2.2. Origines de la vie, origines des virus

2.2.1. Approches du fonctionnement et de l'origine du vivant au sein de la théorie colloïdale

2.2.2. Rôles des virus dans les recherches sur les origines de la vie

2.2.3. Débats autour de l'origine et de la nature du bactériophage

2.1. NATURE ET CLASSIFICATIONS DES « VIRUS ULTRAFILTRABLES »

2.1.1. Le contexte microbiologique des années 1890

Une anomalie n'est identifiée comme telle que parce qu'elle est reconnue comme étant un *écart récurrent et significatif* par rapport aux attentes définies au sein d'un contexte de recherche relativement bien établi et partagé par une grande partie de la communauté scientifique. Le contexte de recherche examiné ici est celui de la microbiologie, en particulier de la bactériologie de la fin du 19^e siècle, où s'est construite progressivement la possibilité pour les « virus ultrafiltrables » d'apparaître comme une « anomalie » (Helvoort 1994a, pp. 185-186) ou une « exception » (Hughes 1977, p. 29).

Dans le chapitre 1 de cette thèse, nous avons souligné qu'à la fin des années 1880, les agents pathogènes recherchés étaient les bactéries, leurs formes dormantes (spores) ou leurs produits (toxines). Ces trois types d'agents pathogènes constituaient un agenda de recherche et l'horizon d'attente des chercheurs. Sans entrer alors dans le détail, nous avons également indiqué que les raisons de croire en l'existence d'autres agents responsables des maladies contagieuses ne manquaient pas au cours de cette période (Chapitre 1, section 1.2.4.). Le terme « virus », avec toute son ambiguïté, était alors parfois utilisé, comme l'a fait par exemple Paul Bert, pour mettre un nom sur ces possibles agents infectieux qui ne seraient ni des bactéries, ni des spores, ni des toxines. Nous présentons ici les raisons parlant en faveur de l'existence de ces autres agents infectieux, mais aussi les obstacles théoriques et techniques ayant longtemps empêché de concevoir sérieusement la possibilité de leur existence. Enfin, nous décrivons les étapes ayant permis de dépasser ces obstacles et ainsi d'admettre comme possible l'existence d'agents pathogènes encore inconnus.

Obstacles théoriques et techniques à la reconnaissance d'agents inconnus

Avec l'utilisation de plus en plus généralisée de la méthode de Koch et de ses « postulats » dans les années 1880, la mise en évidence du rôle causal d'un agent pathogène dans une maladie avait gagné en rigueur et en reproductibilité. Les résultats positifs – prouvant l'implication causale du microorganisme (ou spore ou toxine) suspecté – avaient de ce fait plus de poids. En toute logique, les résultats négatifs eux aussi auraient dû être pris davantage au sérieux. Et ces résultats négatifs – associés à l'absence d'agent pathogène identifiable ou à l'incapacité de démontrer expérimentalement le rôle causal des agents pathogènes suspectés – ne manquaient pas : « dans les années 1890, il était notoire en microbiologie que les agents causaux d'un nombre important de maladies infectieuses restaient inconnus, en dépit de recherches intensives » (Hughes 1977, p. 11).

Notamment, les recherches sur des maladies telles la rage, la variole, la vaccine, la fièvre jaune, la rougeole, la grippe, le trachome ou encore la peste bovine (toutes des maladies virales) s'étaient soldées négativement (Koch 1890 ; Klein 1891). La multiplication de résultats négatifs aurait dû conduire à émettre l'hypothèse qu'il s'agissait d'autre chose que d'une bactérie, spore ou toxine. Cependant, différents obstacles empêchaient les chercheurs – notamment, mais pas uniquement, les bactériologistes – de considérer sérieusement l'hypothèse d'un agent pathogène d'une autre nature.

Le premier obstacle, de nature théorique, est lié à un fort biais envers les bactéries (ou leurs formes dormantes, ou leurs produits). Koch lui-même, dès 1881, mettait en garde contre un tel biais.

C'est certainement une conception étroite, bien qu'une opinion fort répandue actuellement, que de croire que tous les matériaux infectieux encore inconnus doivent être des bactéries. Pourquoi d'autres micro-organismes ne pourraient-ils pas être également capables de vivre de manière parasitaire dans le corps animal ? (Koch 1881, *cit. in* Hughes 1977, p. 18)

Comme le souligne Hughes, un tel biais peut être illustré par les recherches sur la vaccine et la variole menées par le médecin écossais John Brown Buist. Procédant à la culture et à la teinte sur gélatine ou agar de vaccins de ces maladies, Buist avait obtenu des colonies microbiennes qu'il identifiait comme les colonies de bactéries responsables des maladies.² Mais cherchant à savoir sous quelle « forme bactérienne » (Buist 1887, p. VI) la contagion avait lieu, Buist tenta de cultiver non plus les vaccins, mais directement la « lymphé claire » extraite des pustules vaccinales ou varioleuses. Difficile à teinter, cette lymphé contraignit Buist à inventer une nouvelle procédure³ qui lui permit de visualiser, « à l'aide d'un microscope optique puissant, de minuscules particules sphériques d'un diamètre d'environ 0,15 micromètre (0,15 μm) » (Hughes 1977, p. 12). Face à ces particules bien plus petites que les colonies bactériennes précédemment observées, Buist aurait pu faire l'hypothèse d'un agent infectieux non bactérien. Mais, étant donné l'important biais théorique introduit par le développement rapide de la bactériologie, il émit plutôt l'hypothèse qu'il s'agissait de spores de la bactérie observée en colonies. Plus tard, les virologistes associeront les particules teintées de Buist aux corps élémentaires (particules virales) des virus de la variole et de la vaccine. Cet exemple illustre le maintien de l'hypothèse bactérienne dans un contexte de recherche où l'hypothèse d'un agent inconnu aurait pu être émise.

L'importance de la théorie des germes et de la bactériologie n'a pourtant pas complètement empêché le développement de conceptions originales, que Hughes nomme des « exceptions » à la conception conventionnelle. Certains chercheurs affirmaient par exemple que l'agent infectieux, bien que vivant, n'était pourtant pas nécessairement une bactérie.⁴ Dans le chapitre 1 de cette thèse, nous avons développé l'exemple du « virus » de Paul Bert. Les conceptions du médecin anglais Lionel Smith Beale, développées dans les années 1860 et 1870, ou encore celles du chimiste français Antoine Béchamp, développées dans les années 1860, 1870 et 1880,

² Comme le suggère Sally Smith Hugues, ces colonies étaient sûrement le résultat d'une contamination.

³ « Buist, par conséquent, en l'année 1886, devint le premier à voir et à développer une méthode de teinte pour particules virales. Il ne reconnut pas, évidemment, leur réelle identité » (Hughes 1977, p. 14).

⁴ Nous ne développons pas ici les conceptions qui opposaient à la bactériologie l'idée d'un agent infectieux inanimé (voir Hughes 1977, pp. 29-30), car celles-ci ne semblent avoir eu que très peu d'incidence sur le concept de virus.

en sont d'autres exemples (Hughes 1977, pp. 38-41). Le premier défendit l'idée que les germes infectieux n'étaient pas les bactéries – celles-ci ne faisant qu'accompagner accidentellement l'infection ou en étant le simple résultat : l'agent infectieux serait plutôt une particule minuscule issue d'une matière germinale vivante, particule que Beale qualifia en 1870 de « bioplasmique » (Beale 1870a & 1870b). Le second affirma, sur la base d'observations microscopiques, que des organismes plus petits que les bactéries existaient et devaient être considérés comme les éléments basiques et indestructibles des êtres vivants. Ces organismes minuscules, Béchamp les nomma « microzymas » (Béchamp 1883). Il est intéressant de noter que ces conceptions étaient, quoique de manière différente, une façon de réconcilier les maladies infectieuses avec une origine endogène. Pour Beale, les particules bioplasmiques deviennent germes de maladie après un changement physiologique qui déclenche leur production et évolution. Pour Béchamp, les microzymas font partie du fonctionnement normal des êtres vivants, mais, l'équilibre physiologique étant perturbé, les microzymas peuvent, par fusion, donner naissance aux bactéries et de là aux maladies infectieuses. L'origine de l'infection est donc toujours endogène et non exogène.

Ces deux conceptions ouvrent la possibilité qu'un autre type de vivant soit à l'origine des maladies infectieuses. En cela, elles pourraient avoir influencé le développement du concept de virus. Pourtant, comme le note Hughes, la position de plus en plus marginale de ces deux chercheurs au cours de leur carrière a sûrement contribué à ce que leurs idées n'aient que peu d'influence au sein de la recherche sur les maladies infectieuses (Hughes 1977, p. 39 et p. 41). Il nous semble qu'une autre raison est à l'origine du peu d'influence que ces conceptions ont eu, non seulement sur l'étude des maladies infectieuses en général mais surtout sur le développement du concept de virus en particulier : comme nous l'avons souligné plus haut, ces conceptions situent l'origine de l'agent pathogène au sein d'un dérèglement physiologique et ainsi ne lui reconnaissent pas une origine exogène et une existence propre. Un élément essentiel de la construction du concept de virus nous semble pourtant être, comme l'analyse de la position de Fracastor dans le chapitre 1 l'a

montré et comme nous le montrerons encore ensuite, la reconnaissance d'une origine et existence extérieures au corps de l'individu infecté.

Le deuxième obstacle à l'acceptation d'agents infectieux encore inconnus est de nature technique. Les milieux nutritifs développés depuis le milieu du 19^e siècle étaient essentiellement conçus dans le but de cultiver des bactéries. Si l'apparition de milieux solides de culture (solidifiés d'abord à l'aide de gélatine) en 1872 sous l'impulsion du botaniste allemand Oscar Brefeld (1839-1925) répondait au besoin de cultures pures de spores fongiques et non bactériennes, l'utilisation antérieure de milieux nutritifs liquides (notamment d'origine humaine tels l'urine) et le développement ultérieur de milieux solides (pommes de terre, pain, albumine d'œuf, pâte d'amidon) ou solidifiés (grâce notamment à l'agar)⁵ étaient pensés pour la culture bactérienne avant tout. Par conséquent, de telles méthodes de culture écartaient *de facto* des micro-organismes nécessitant d'autres types de milieux (par exemple les protozoaires) et ceux ne pouvant être cultivés en culture *pure*, ce qui est le cas des virus nécessitant la présence de cellules à infecter. En cas d'impossibilité à cultiver un agent infectieux, c'était davantage le type de milieu nutritif utilisé qui était incriminé, alors que la possibilité d'avoir affaire à un agent infectieux non cultivable en milieu nutritif était rarement envisagée.

Les microscopes optiques utilisés ont quant à eux stimulé la recherche d'agents invisibles, mais tout en favorisant l'idée que ces agents devraient avoir quelque chose de commun ou de semblable avec les agents visibles. En cela, ils ont également constitué un obstacle technique à l'acceptation d'agents infectieux *différents* de ceux déjà connus. Dès 1873, Ernst Abbé avait souligné que les limites des microscopes n'étaient pas – seulement – dues à des imperfections techniques ou à une mauvaise utilisation : même parfaitement fabriqués et utilisés, les microscopes optiques avaient une limite de résolution au-delà de laquelle *on ne pouvait voir*, au-delà de laquelle

⁵ Comme l'indique Patrick Berche, l'année où Oscar Brefeld solidifiait des milieux à l'aide de gélatine, soit 1872, « Joseph Schroeter (1835-1894) réussit le tout premier isolement de colonies de bactéries pigmentées sur des milieux solides » (Berche 2007, p. 60). En 1882, Walter Hesse et Fannie Eilshemius, son épouse, utilisaient l'agar, « un extrait d'algues marines utilisé pour solidifier les confitures » (Berche 2007, p. 61), pour solidifier les milieux de culture et d' des bactéries. Les boîtes de Petri dans lesquelles sont encore aujourd'hui insérés ces milieux solides sont dues à Julius Richard Petri (1852-1921).

commençait « l'invisible » (dans les années 1890, cette limite de résolution était de l'ordre de 0,25 micromètre). Mais que faire et que penser de cet invisible ? Comme le souligne Hughes, la reconnaissance d'une limite de résolution des microscopes a encouragé la recherche de ce monde invisible, par d'autres moyens que le microscope : pourquoi le monde vivant s'arrêterait-il en effet aux limites de la visibilité microscopique ? Les travaux de John Tyndall dans les années 1870, cherchant à mettre en évidence l'existence de germes invisibles au microscope par l'utilisation d'un faisceau lumineux et par diffraction, allaient dans ce sens (Tyndall 1876, *in* Hughes 1977 pp. 30-31). De la même manière, les travaux de Pasteur sur la rage ont montré qu'il était possible de préparer un vaccin, d'atténuer ou d'augmenter la virulence d'un agent infectieux, *même si celui-ci est invisible et ne peut être cultivé*. Ces travaux laissaient ainsi fortement à penser qu'il pouvait exister des germes non visibles (et non cultivables !). Cependant, si les limites de résolution des microscopes n'ont pas empêché de penser que des germes invisibles pouvaient exister – au contraire – l'impossibilité de voir au-delà d'un certain seuil a néanmoins conduit à postuler plutôt que ces germes invisibles étaient identiques aux germes visibles, et non d'une autre nature. En l'absence de moyens permettant de découvrir la spécificité de ces germes invisibles – ce que fourniront les travaux sur le « virus » de la mosaïque du tabac, comme nous le montrons ci-dessous – pourquoi penser des germes d'une autre nature ? Pourquoi « inventer » d'autres germes ?

Ainsi, des obstacles à la fois théoriques et techniques constituaient un écran à la reconnaissance d'agents infectieux non bactériens.

La valeur des résultats négatifs : étapes vers la reconnaissance d'agents inconnus

L'une des étapes importantes conduisant à rendre possible l'hypothèse d'agents infectieux non bactériens est la mise en évidence de la pathogénicité des protozoaires. Comme le soulignait Koch en 1881, si les bactéries ne doivent pas être considérées comme les uniques agents pathogènes possibles, alors « d'autres membres du règne

des protistes⁶ sont également suspects » (Koch 1881, *cit. in* Hughes 1977, p. 18). Contrairement aux bactéries cependant, le rôle pathogène des protozoaires, pourtant bien connus et maintes fois observés depuis l'époque de Leeuwenhoek, n'avait pas encore fait l'objet de nombreuses et convaincantes démonstrations dans les années 1880. Cette situation était due notamment à la complexité de leur cycle de vie – impliquant parfois un vecteur ou un hôte intermédiaire souvent inconnu – et aux difficultés de les cultiver en milieux artificiels. A ces difficultés s'ajoutait l'absence d'un système de classification précis. L'amélioration des classifications et des techniques de culture, et le développement considérable d'études sur les vecteurs et réservoirs de ces parasites (voir par exemple Smith 1904, Duclaux 1902) jouèrent un grand rôle dans la reconnaissance de leur pathogénicité. Cette reconnaissance est telle qu'elle a conduit Koch à espérer voir ainsi découvert l'agent causal de toutes les maladies infectieuses dont l'étiologie restait jusqu'alors inconnue :

en tout probabilité, grâce aux recherches sur les protozoaires pathogènes et les micro-organismes proches, un stimulus sera donné à la recherche bactériologique et, espérons-le, conduira à la disparition complète du mystère entourant encore l'étiologie de [ces maladies]. (Koch 1890, p. 756)

Il est vrai que la reconnaissance de la pathogénicité des protozoaires ne souffrait pas des mêmes obstacles que celle des « virus », étant donné que les protozoaires sont des êtres organisés vivants et avaient été reconnus comme tels. En ce sens, ils constituaient simplement un autre type de *microorganismes* potentiellement pathogènes. La reconnaissance des virus faisait face à des difficultés d'un tout autre genre, comme nous le montrerons. En outre, il est possible, comme le soulignait Koch, que l'acceptation des protozoaires au rang des organismes pathogènes n'ait pas directement encouragé la recherche d'agents pathogènes de nature encore différente, mais ait plutôt concentré les efforts sur la découverte des seuls protozoaires ou microorganismes apparentés. Néanmoins, l'inclusion des protozoaires au sein de la liste des agents pathogènes possibles a eu un effet considérable, puisqu'elle a ouvert

⁶ Les protistes rassemblent alors les bactéries, les protozoaires, les algues unicellulaires et les champignons microscopiques. Voir également la note 28 du chapitre 1, section 1.1.5.

de nouvelles voies de recherche au moyen des méthodes et des principes d'investigation développés en bactériologie.⁷ Surtout, elle a permis de dépasser l'idée préconçue selon laquelle les bactéries étaient les seuls agents infectieux possibles.

Dans les années 1890, certains chercheurs, tels le bactériologiste Saturnin Arloing et le médecin et bactériologiste William Henry Welch, ont interprété l'incapacité à cultiver certains agents infectieux en culture pure comme la marque d'une caractéristique propre, et non comme le résultat d'une incapacité à trouver le *bon* milieu nutritif.

S'appuyant sur le parasitisme obligatoire chez les plantes et les animaux, certains microbiologistes pensaient qu'il était probable que certains micro-organismes soient également dépendants d'un hôte vivant. (Hughes 1977, p. 37)

Cependant, il ne semble pas que ces conceptions aient conduit à admettre l'existence d'agents infectieux absolument incapables de croissance en milieu non vivant, l'espoir de parvenir à les cultiver subsistant comme une ligne directrice de recherche importante.

Le développement de la bactériologie végétale, c'est-à-dire l'élargissement de la bactériologie jusqu'alors essentiellement médicale (humaine) et vétérinaire aux plantes, constitue en revanche un moment important, non seulement pour la reconnaissance d'agents pathogènes non bactériens, mais également pour les études futures sur les virus ultrafiltrables – le premier virus « découvert » ayant été un virus de plante. Le rôle causal des bactéries dans certaines maladies végétales, autrefois totalement rejeté du fait de la forte prédominance des champignons microscopiques comme agents pathogènes des plantes (Hughes 1977, pp. 15-17), s'impose ainsi dans les années 1880 et 1890, et les méthodes bactériologiques sont progressivement intégrées aux recherches de pathologie végétale.

La mise en évidence de l'existence d'agents pathogènes autres que les bactéries, qu'il s'agisse des champignons microscopiques ou des protozoaires, a donc eu une

⁷ Pour un examen approfondi de l'influence, étonnamment limitée, de la parasitologie sur la théorie des germes et des maladies infectieuses, voir Farley (1989).

conséquence importante : les nombreux résultats négatifs d'expériences visant à démontrer l'étiologie bactérienne de certaines maladies infectieuses devaient être pris au sérieux. *Il devenait véritablement possible qu'aucune bactérie ne soit la cause de ces maladies.* Ces résultats négatifs ne devaient plus être considérés comme des erreurs ou la conséquence d'un défaut dans les méthodes et techniques bactériologiques : ils étaient le signe de l'existence d'agents pathogènes non bactériens. Les modifications de la recherche bactériologique dans les années 1880 et surtout 1890 ont ainsi joué un rôle essentiel car elles ont rendu possible la reconnaissance d'une *anomalie*. Autrement dit, elles ont permis d'accepter l'idée que les résultats expérimentaux négatifs n'étaient pas nécessairement le signe d'une erreur : ils pouvaient être les premiers pas d'une possible future découverte.

2.1.2. Hypothèses sur la nature d'une « anomalie » : le virus filtrable de la mosaïque du tabac⁸

La « mosaïque du tabac » d'Adolf Mayer

Le développement des techniques de filtration, d'une importance cruciale d'un point de vue médical pour la protection contre certaines maladies, est souvent présenté comme un moment clé de la découverte des virus. D'abord très « artisanales »⁹, les techniques de filtration furent considérablement améliorées par l'invention des bougies filtrantes¹⁰ à partir de 1881. Un liquide contaminé ou infecté était versé à travers les pores, de taille variable selon les bougies, dans le but d'obtenir un filtrat (liquide recueilli après filtration) non infecté – les corpuscules infectieux ayant été retenus par les pores de la bougie – ou de mesurer la taille des particules infectieuses, en faisant varier la taille des pores et les bougies utilisées.

Comme nous l'avons vu, l'usage des microscopes optiques avaient déjà fait soupçonner l'existence de « microbes invisibles ». De même, l'impossibilité d'obtenir une culture à partir de certains filtrats pourtant infectieux pouvait conduire à croire

⁸ La raison pour laquelle nous développons ici l'exemple du virus filtrable de la mosaïque du tabac n'est pas en raison d'une priorité historique (des travaux de Mayer et d'Ivanovski notamment) sur, par exemple, les travaux consacrés à un autre virus filtrable découvert très tôt : le virus de la fièvre aphteuse (Loeffler & Frosch 1898). La seule priorité historique ne nous ferait-elle pas remonter au moins aux travaux de Pasteur et de ses collègues sur la rage ? Si nous consacrons un tel développement au virus filtrable de la mosaïque du tabac, c'est en raison de la diversité des hypothèses qui ont été formulées, très tôt, à son sujet, là où les hypothèses sur la nature du virus de la rage et, plus tard, du virus de la fièvre aphteuse, ont moins immédiatement porté à controverse. Nous reviendrons cependant sur ces autres virus dans le cours de ce chapitre.

⁹ Comme le souligne Claude Chastel, les premières filtrations, « en faisant passer le produit à filtrer à travers des couches superposées de papier filtre mal défini, ce qui entraînait des résultats parfois contradictoires », restaient peu fiables (Chastel 1992, p. 17).

¹⁰ « En Allemagne, ce furent les bougies Berkefeld, du nom du propriétaire des mines situées près de Hanovre d'où provenait la terre à infusoires (Kieseslguhr) utilisée par Nordtmeyer pour les confectionner, en 1881, et en France, celles de Chamberland mises au point en 1884. Ces dernières furent d'abord destinées à purifier l'eau domestique, considérée par Chamberland comme la source de la plupart des infections, et elles étaient constituées d'un tube poreux en porcelaine dégourdie, directement adaptable sur la conduite d'eau. Il en existait des modèles de porosité variable, B, F, F1, F2, F3, [...], ce qui permettait de se faire une idée de la taille relative des corpuscules qui les franchissaient. Les conditions de la filtration, pression (ou dépression), durée, température, constituaient des facteurs critiques pour que les résultats soient valables. » (Chastel 1992, p. 17)

que certains agents pathogènes ne pouvaient être cultivés seuls, sans la présence de cellule ou tissu. Il y avait donc déjà, dans ces résultats, la possible existence d'agents pathogènes distincts des microorganismes connus. En quoi la filtration joue-t-elle dès lors un rôle particulier dans la découverte des virus ? L'importance particulière de la filtration semble essentiellement due au fait qu'elle n'a pas seulement permis le constat d'une *absence* de propriété (fait de ne pas être retenu par les pores du filtre). Elle a également permis de souligner la *présence* d'une propriété : la capacité à conserver un pouvoir infectieux, même après des inoculations et filtrations *en série*, ce que mettront en évidence les travaux de Dmitri Ivanovski et de Martinus Beijerinck, à la suite des premières recherches faites par Adolf Mayer.

Le chimiste allemand, et directeur de l'École d'Agriculture à Wageningen, Adolf Eduard Maydolf Mayer (1843-1942), reçut à partir de 1876 des échantillons de feuilles de tabac infectées en provenance de la Société Hollandaise d'Agriculture. Ayant mis en évidence dès 1883 le caractère infectieux de la maladie par la transmission effective de celle-ci à des plantes saines à partir de sève extraite de plants malades, Mayer nomma cette maladie « mosaïque du tabac » pour rendre compte des tâches parsemées qui recouvraient les feuilles de tabac (Hahon 1964, p. 37).

Dans un article de 1886, sur lequel l'étudiant russe Dmitri Ivanoski s'appuiera pour entreprendre ses propres recherches sur la mosaïque du tabac, Mayer procéda à une série de tests expérimentaux afin de déterminer la nature de l'agent infectieux (Mayer 1886, Zaitlin 1998). Ayant d'abord constaté que le filtrat restait infectieux après être passé par un filtre de papier ne contenant qu'une seule couche, le chimiste élimina l'hypothèse d'un champignon microscopique : trop large pour passer les pores d'un tel filtre, le champignon aurait été retenu par les pores et le filtrat n'aurait plus été infectieux. Passant ensuite le filtrat par un filtre à deux couches de papier, Mayer observa qu'il perdait ainsi son infectivité – ce que contrediront les expériences d'Ivanovski. Une substance soluble de type enzyme ou toxine serait parvenue à passer, raisonna Mayer, même à travers deux couches : le fait que le filtrat perde son infectivité est alors interprété comme la possibilité d'éliminer l'hypothèse d'un agent soluble. Enfin, puisqu'un extrait de sève infectée porté à 80° pendant plusieurs heures

perdait son infectivité, il fallait conclure que « l'agent causal était 'organisé', c'est-à-dire cellulaire, donc ou un champignon microscopique, ou une bactérie » (Hughes 1977, p. 44). La première possibilité ayant déjà été écartée, Mayer conclut donc ainsi : « la mosaïque du tabac est une maladie bactérienne dont, cependant, les formes infectieuses ne sont pas isolées, et dont les formes et modes de vie ne sont pas non plus connus » (Mayer 1886, *cit. in* Hahon 1964, pp. 44-45).

Si Mayer indique que de futures recherches sont nécessaires pour isoler et caractériser plus précisément le cycle de vie de l'agent infectieux, il est intéressant de constater qu'il en arrive néanmoins à privilégier une hypothèse (bactérienne) et à éliminer les autres qu'il considérait comme *possibles*. Deux choses nous paraissent essentielles ici : tout d'abord, Mayer n'envisage pas qu'il s'agisse d'un agent infectieux *inconnu*, d'une nature différente de ceux déjà étudiés. Ensuite, ses résultats, bien qu'incomplets de son propre aveu, ne souffrent d'aucune contradiction : il n'y a pas d'anomalie ici, et les différents tests se succèdent sans se contredire. C'est sans doute pour cette raison que Mayer, qui est pourtant l'un des premiers à avoir entrepris d'appliquer les méthodes bactériologiques aux plantes, n'est pas souvent qualifié, quant aux virus, de « découvreur ».

« Découvreur », c'est précisément le qualificatif donné à ceux qui ont repris, dans les années 1890, les travaux de Mayer. Dmitri Ivanovski et Martinus Beijerinck sont-ils des « découvreurs » ? Nous sommes entièrement d'accord avec Hughes pour dire qu'il est bien plus intéressant de déterminer quelle est précisément la contribution de leurs travaux à la « découverte » des virus (ce que fait le paragraphe suivant), que de chercher à savoir si l'un des deux – et lequel – serait le « vrai » découvreur des virus (Zaitlin 1998, Bos 1999, Levine 1996, Lustig & Levine 1992, Stanley 1944c).¹¹ En outre, la découverte des virus est un processus impliquant une série d'étapes : « le

¹¹ Zaitlin indique ainsi en 1998 qu' « une récente polémique [...] suggère que Martinus Beijerinck devrait recevoir le crédit [de la découverte du virus de la mosaïque du tabac] car, à la différence d'Ivanovski, il a su mesurer le sens de ses découvertes » (Zaitlin 1998, p. 3). L'auteur ajoute cependant que « quel que soit celui que l'histoire retiendra comme le découvreur du concept de virus, il faut se souvenir de ces trois gentlemen[Mayer, Ivanovski et Beijerinck] pour leur contributions aux recherches visant à trouver l'agent causal d'une étrange maladie » (Ibid., p. 5). Nous allons ici plus loin en soutenant que c'est leurs discussions et les différences entre leurs recherches qui ont bien davantage contribué à la fois à la découverte d'un agent causal pour une maladie, et à l'élaboration progressive d'un concept scientifique.

développement du présent concept a été cumulatif », souligne encore Hughes (1977, p. XVII). La découverte d'une anomalie par les expériences de filtration n'est ainsi qu'une étape du processus.

De la même manière, Angela Creager affirme que

[notre] objectif, en examinant plus complètement leurs contributions [de Mayer, Ivanovski et Beijerinck] n'est pas d'essayer d'établir la généalogie de la virologie, mais d'insister sur le statut encore provisoire des virus en tant que classe distincte d'organismes au tournant du siècle. (Creager 2002, p. 21)

Nous voulons montrer ici comment les travaux d'Ivanovski et de Beijerinck, ainsi que leurs interprétations par d'autres microbiologistes ayant eux-mêmes souvent travaillé sur des « virus », contribuent à discuter la place des virus dans le monde vivant.

Les hypothèses de Dmitri Ivanovski

En 1892, Dmitri Ivanovski (1864-1920) confirme le caractère infectieux de la mosaïque du tabac¹², mais contredit Mayer sur deux points. D'une part, il est faux de croire qu'un filtre possédant une double couche de papier pourrait retenir une bactérie. D'autre part, le filtrat, contrairement aux résultats obtenus par Mayer, *reste infectieux* après passage par un filtre à deux couches de papier. Suivant donc un raisonnement différent de celui de Mayer, Ivanovski arrive d'abord à la même hypothèse : il peut s'agir d'une bactérie, car celle-ci a pu traverser le filtre à deux couches de papier.

¹² Si Ivanovski étudie bien la mosaïque du tabac, il est important de noter que celle-ci ne correspond pas exactement à celle décrite par Mayer. Dès 1890, Ivanovski émet en effet l'hypothèse que la maladie des plants de tabac identifiée par Mayer correspond en réalité à deux maladies distinctes, que Mayer avait décrit comme étant les différents stades d'une même maladie, la « mosaïque du tabac ». Alors que l'une des deux – pour laquelle Ivanovski conserve le nom de mosaïque du tabac – est bien infectieuse, l'autre, qu'il nomme *pock-disease*, n'est pas infectieuse mais liée à des perturbations des fonctions physiologiques (Ivanovski & Poloftzoff 1890 ; Ivanovski 1892). Nous ne développerons ici que les aspects de ses travaux concernant la mosaïque du tabac.

Cependant, cette hypothèse rencontre diverses difficultés. Non seulement il semble impossible de cultiver cette bactérie sur les milieux artificiels usuels (Ivanovski 1892, p. 29), mais en outre, le filtrat reste infectieux après passage sur des bougies de Chamberland, bougies qui devraient retenir une bactérie. Face à ces difficultés, Ivanovski émet une seconde hypothèse, inspirée des travaux de Roux et Yersin sur la toxine diphtérique (Roux & Yersin 1888) : il pourrait s'agir d'une toxine sécrétée par la bactérie. Mais cette hypothèse rencontre également des difficultés. Malgré de nombreuses et longues expériences, Ivanovski ne parvient pas à isoler et cultiver la bactérie censée produire la toxine suspecte. Ivanovski est ainsi conduit, au début des années 1890, à maintenir, au moins provisoirement, deux hypothèses : si la filtrabilité sur bougies de Chamberland fait penser à une toxine, « il y a également une autre explication tout aussi acceptable, selon laquelle la bactérie du tabac passe à travers les pores des bougies de Chamberland, même si avant chaque expérimentation j'ai vérifié le filtre utilisé comme on le fait habituellement et me suis convaincu de l'absence de légères fuites ou ouvertures » (Ivanovski 1892, p. 30).¹³

En 1899, après plusieurs années de silence sur la mosaïque du tabac, Ivanovski, cherchant à faire reconnaître l'antériorité et la priorité de ses recherches sur la filtrabilité du « virus » de la mosaïque du tabac par rapport à celles de Martinus Beijerinck, rendra publics des travaux jusqu'alors non publiés qui lui ont permis d'éliminer l'hypothèse de la toxine. Une inoculation en série du filtrat infectieux (sur plusieurs générations de plantes) l'a conduit à constater le maintien prolongé de l'infectivité du filtrat, même après un grand nombre de passages sur plantes saines (Ivanovski 1899). Une toxine, même présente en forte densité dans le filtrat initial, devrait progressivement disparaître au cours des passages, car *une toxine ne se reproduit pas seule mais est produite par une bactérie*, et les plantes saines auxquelles le filtrat est inoculé sont censées ne pas contenir la bactérie produisant cette toxine. Or, Ivanovski constate que l'extrait infecté et filtré (ne contenant donc plus de bactéries pouvant produire la toxine) garde un même degré d'infectivité au cours des

¹³ Pour les travaux d'Ivanovski (1892) et de Beijerinck (1898), nous traduisons en français à partir de la version anglaise (traduite de l'allemand par J. Johnson).

passages sur plantes saines, suggérant que l'agent infectieux *se reproduit*. Il devrait donc s'agir non d'une toxine mais d'un microorganisme capable de se reproduire seul. C'est sans avoir connaissance de ces expériences que Beijerinck a mis en évidence, de la même manière, la capacité de ce « virus » à se reproduire.

Ce qui nous intéresse ici, c'est la mise en évidence d'une véritable anomalie. Les différents tests effectués par Ivanovski ne permettent pas de trancher et se contredisent. L'agent en cause possède donc une combinaison de propriétés (filtrabilité, impossibilité à cultiver, reproduction autonome) qui est originale car les propriétés impliquées ne se rencontrent « normalement » que dans des entités séparées – bactérie ou toxine. Cependant, Ivanovski n'interprète pas cette combinaison comme originale, mais comme le fruit à la fois d'une erreur (la bactérie a dû passer à travers des filtres défectueux, en dépit des vérifications) et d'un besoin de recherches plus approfondies (qui parviendront à cultiver cette bactérie). Il essaie de sauver les hypothèses couramment examinées, et, par un principe d'économie d'hypothèses, ne considère pas nécessaire d'en proposer une nouvelle, qui serait beaucoup moins soutenue par l'expérience. Cette démarche conduit ainsi Ivanovski à véritablement mettre en évidence une anomalie sans la reconnaître comme telle, c'est-à-dire sans accepter qu'elle nécessite de modifier le spectre des hypothèses couramment examinées et à formuler de nouvelles hypothèses. Par conséquent, Ivanovski n'envisage pas non plus qu'il puisse y avoir un microorganisme différent de ceux déjà connus. En d'autres termes, il n'admet pas qu'il puisse y avoir un autre type d'être vivant, ou du moins, une entité qui se situerait « entre » la toxine et la bactérie et en posséderait quelques propriétés au sein d'une combinaison proprement originale.

L'hypothèse de Martinus Beijerinck : un contagium vivum fluidum

Comme beaucoup d'articles et ouvrages traitant des origines de la virologie, nous avons choisi ici de présenter la conception de Martinus Beijerinck après celle d'Ivanovski. Un tel choix peut paraître surprenant, étant donné qu'au moment où

Beijerinck se détourna progressivement de l'étude de la mosaïque du tabac, à la fin des années 1890s et au début des années 1900s, Ivanovski y revint.¹⁴ Le choix d'un tel ordre de présentation n'obéit donc pas d'abord à une logique chronologique, mais bien plutôt à une logique de la *nouveauté*, nouveauté propre à la conception de Beijerinck. Mais en quoi cette conception fait-elle preuve de « nouveauté » ? Qu'est-ce qui a permis à Beijerinck de formuler l'hypothèse du *contagium vivum fluidum* ? Après avoir répondu à ces deux questions, nous tenterons d'expliquer pourquoi cette hypothèse est décrite comme approchant « de plus près la conception actuelle de la nature étiologique des maladies virales chez les plantes » (Hahon 1964, p. 52). En quoi ce concept formulé dans les années 1890 « s'approche-t-il » du concept moderne de virus formulé dans les années 1950 ? En répondant à ces différentes questions, qui ont également été étudiées en détail par l'historienne des sciences Neeraka Sankaran (Sankaran 2018), nous insisterons sur l'importance de l'interrogation sur la nature, vivante ou non, de ces « virus ».¹⁵

Comme l'indique Beijerinck dans son article de 1898, ses expériences sur la mosaïque du tabac ont d'abord cherché à tester toutes les hypothèses qu'en tant que botaniste et bactériologiste il pouvait envisager – y compris l'hypothèse, très peu probable, de microorganismes anaérobies. Ce n'est donc qu'après avoir obtenu à chaque fois des résultats négatifs que Beijerinck en arrive à formuler une conclusion négative : « finalement, je sus positivement que même eux [les microorganismes anaérobies] n'étaient pas présents, et je ne pouvais plus nier la conclusion que la mosaïque du tabac est une maladie infectieuse qui n'est pas causée par des microbes »

¹⁴ Dans son introduction au texte de Beijerinck, Johnson regrette cette évolution de la carrière de Beijerinck : « Le Professeur M. W. Beijerinck est davantage connu en tant que microbiologiste spécialisé dans l'étude des sols. S'il avait plutôt dévoué son génie hautement productif et son énergie à l'étude de son 'fluide contagieux vivant', il est très probable que la science des virus aurait fait un bond en avant de 25 ans par rapport à ce qu'elle était en 1921, lorsqu'il se retira » (Johnson 1942, p. 31. Je traduis). Pour un examen des travaux d'Ivanovski en réponse à ceux de Beijerinck, voir par exemple Hughes 1977, pp. 52-54.

¹⁵ Dans cet article de 2018, Sankaran veut montrer le rôle fondateur de l'hypothèse du *contagium vivum fluidum* dans la construction du concept moderne de virus. L'auteure étudie précisément les origines de cette hypothèse chez Beijerinck, les débats qu'elle a suscités et enfin son importance pour la compréhension de la nature des virus et de la vie dans le premier 20^e siècle, en particulier à travers les travaux de certains chercheurs qui, dès les années 1930 et 1940, ont fait « revivre » cette hypothèse (Sankaran 2018).

(Beijerinck 1898, p. 34). Mais Beijerinck va plus loin, et formule une « nouvelle » hypothèse :

La quantité de filtrat nécessaire pour l'infection est extrêmement petite. Une petite goutte placée au bon endroit dans la plante à l'aide d'une seringue Pravaz peut infecter de nombreuses feuilles et branches. Si ces parties malades sont extraites, un nombre infini de plantes saines peut être inoculé et infecté à partir de ce jus, ce dont nous pouvons conclure que le contagium, bien que fluide, se reproduit dans la plante vivante. (*Ibid.*, p. 35)

Le premier élément sur lequel s'appuie Beijerinck pour formuler son hypothèse est la capacité du virus à se reproduire – dans la plante vivante – démontrée par la possibilité d'inoculer des plantes saines en série. Ce qui est nouveau ici, c'est d'attribuer à un *fluide* cette capacité à se reproduire. Beijerinck concentre donc la suite de sa démonstration sur cet aspect important : il faut prouver que c'est bien un fluide, et non une entité corpusculaire, qui est porteuse de la capacité à se reproduire. S'appuyant probablement sur les travaux de Jacobus van't Hoff et de Svante Arrhenius (Hughes 1977, p. 57, note 7 ; Helvoort 1991, p. 560), Beijerinck met en place une expérience de diffusion. C'est là un aspect essentiel de sa démarche : il ne rompt pas seulement avec les hypothèses traditionnelles, mais aussi avec le dispositif technique couramment utilisé.

Puisque, cependant, les expérimentations utilisant la bougie filtrante sont encore sujettes à critique, surtout lorsque la possibilité de la présence d'anaérobies n'est pas exclue, et, à cause de cela, la nature corpusculaire du contagium n'a pas été entièrement réfutée, j'ai mis en place les expériences de diffusion suivantes, qui me semblent avoir produit des résultats entièrement incontestables à tous les points de vue. (Beijerinck 1898, p. 35)

Ayant déposé des gouttes extraites du suc infectieux de feuilles malades sur de l'agar, Beijerinck parvient à montrer que les couches se trouvant sous la surface de l'agar sont elles aussi infectieuses : ceci est la preuve que le virus a « diffusé », c'est-à-dire migré de la surface aux couches inférieures de l'agar. Or, pour Beijerinck, seule une substance soluble peut diffuser, une substance corpusculaire en étant incapable.

Beijerinck espère ainsi avoir démontré la nature fluide du virus. Ces résultats seront fortement contestés par la suite, notamment par Ivanovski. Et en effet, Hughes souligne que ce présupposé est faux, même si à l'époque il était encore impossible de le prouver.

L'opinion de Beijerinck sur la forme physique du *contagium vivum fluidum* était fondée sur l'idée fautive selon laquelle la capacité à diffuser était un critère approprié pour distinguer les substances dissoutes des particules et des cellules. On sait aujourd'hui qu'il n'y a pas de différence précise dans le type de dispersion des larges particules et des petits organismes. (Hughes 1977, p. 52, note 10)

Plus précisément, il existe bien des différences entre la dispersion des différentes molécules et des microorganismes – des techniques développées dans le premier 20^e siècle, telle l'électrophorèse, ont permis de mettre en évidence ces différences – mais il reste que la capacité à se disperser n'est pas propre aux substances solubles, comme le croyait Beijerinck.

Cependant, Beijerinck ne s'appuie pas uniquement sur les expériences de diffusion pour démontrer que le virus est fluide. Constatant que le filtrat est moins infectieux que le suc extrait des plantes malades, il anticipe une objection qui s'appuierait sur le raisonnement suivant : puisque le filtrat est moins infectieux que le suc prélevé sur plantes *et non filtré*, c'est que le virus est au moins en partie retenu par les pores du filtre – donc le virus est corpusculaire. Pour répondre à cette objection, Beijerinck montre que des enzymes, conçues comme fluides, peuvent également être partiellement retenues par le filtre (Beijerinck 1898, pp. 36-37). Ce dont il faut conclure, assure Beijerinck, qu'une substance comme le virus peut bien diffuser lentement et être partiellement retenue par les pores du filtre sans être pour cela corpusculaire. Il est intéressant de noter ici que Beijerinck fait une analogie entre des enzymes et le virus, mais sans cependant confondre les uns et les autres : le virus, certes fluide, n'est pas une enzyme, car il se reproduit.

Et sur ce point encore, Beijerinck fait preuve de nouveauté : il ne suppose pas que la reproduction du virus est *chimique*, comme le feront plus tard certains chercheurs, en

proposant d'interpréter la multiplication du virus par le phénomène d'autocatalyse. « La position de Beijerinck était atypique [...] en ce qu'il combinait les propriétés de la vie et du 'non-organisé' » (Helvoort 1991, p. 561). La reproduction du virus tient donc, pour Beijerinck, de la vie. S'appuyant ici sur le fait que le virus *ne se multiplie que dans les tissus vivants et dans les cellules se divisant*, Beijerinck suppose que le virus se multiplie à la manière du vivant, mais de manière passive, car il dépend du vivant.

Tout en étant incapable de croître indépendamment, il [le virus] est entraîné par la croissance des cellules en division et là, est multiplié à un formidable degré sans perdre en aucune façon sa propre individualité au cours du processus. En conformité avec ceci, aucune capacité de reproduction hors de la plante n'a pu être prouvée. (Beijerinck 1898, p. 39)

On a donc bien ici affaire à une reproduction semblable à celle du vivant, quoique passive. C'est sans doute cet aspect avant tout qui fait de Beijerinck un « précurseur » du concept moderne de virus : il n'a pas seulement, comme Ivanovski, remarqué que le virus se multipliait, et ce uniquement dans les tissus vivants. Il a fait de cette caractéristique un aspect essentiel du virus, lui conférant un mode de reproduction unique et bien distinct d'un simple fonctionnement chimique.

Cette interprétation anticipait à plusieurs égards le concept moderne de virus, notamment le fait qu'il s'agissait d'une entité infectieuse se reproduisant et qui est un parasite obligatoire des cellules vivantes [...]. La suggestion de Beijerinck selon laquelle l'agent se reproduisait par le fait d'être inclus passivement dans le protoplasme des cellules en division est particulièrement remarquable. Cette propriété de répllication intracellulaire obligatoire, plutôt que la taille inframicroscopique ou la filtrabilité, est aujourd'hui reconnue comme l'une des différences cruciales entre les virus et les microorganismes. (Hughes 1977, p. 57)

Si l'on peut pour cette raison voir en Beijerinck un précurseur, il est nécessaire cependant de le faire avec précaution : il existe, entre sa conception de la reproduction du virus et celle décrite dans les années 1950, des différences importantes. Non seulement la composition du virus restait mystérieuse pour Beijerinck, mais surtout, son mode de reproduction était *semblable à celui des cellules*. Or, comme nous le

verrons notamment dans l'article d'André Lwoff de 1957, la reproduction virale se fait justement de manière distincte de celle des cellules ! Néanmoins, ces remarques de précaution ne suffisent pas encore à comprendre pleinement la conception de Beijerinck, car il ne comparait pas – comme c'est le cas dans les années 1950 – la reproduction du virus à la fission binaire des cellules. Il comparait la reproduction du virus à la reproduction du *protoplasme*. Comme le note Creager, « le *contagium* de Beijerinck empruntait de manière substantielle à la théorie protoplasmique » (Creager 2002, p. 26). Et c'est sur ce point précis que l'on comprend peut-être le mieux la manière dont le concept de virus, et notamment le concept de *contagium vivum fluidum*, a pu être le lieu où étaient interrogées différentes manières de concevoir le vivant, son fonctionnement et ses origines.

La théorie protoplasmique de la vie et son interprétation par Beijerinck

Dans un article de 1969, Gerald L. Geison met en évidence la manière dont une « théorie protoplasmique de la vie » s'est progressivement construite au 19^e siècle autour d'un débat sur l'importance relative des parois cellulaires et du contenu cellulaire dans le fonctionnement de la cellule. Les travaux du protozoologiste Félix Dujardin sur le « sarcode » ou substance vivante des rhizopodes en 1835, tout comme les travaux de Hugo von Mohl (1846) et de Karl Nägeli (1844 & 1846) sur l'importance du protoplasme ou du contenu azoté de la cellule végétale pour la vie de celle-ci, ont grandement contribué à remettre en question le rôle central et premier que Matthias Schleiden et Theodor Schwann avaient attribué au noyau et à la paroi cellulaire.

Nägeli et von Mohl attaquèrent l'accent mis par Schleiden et Schwann sur la paroi cellulaire en suggérant que c'était en réalité le contenu cellulaire qui soutenait les activités physiologiques de la cellule végétale et qui était particulièrement important dans la formation de nouvelles cellules et dans la formation de la paroi cellulaire elle-même. (Geison 1969, p. 274)

En 1850, Ferdinand Cohn suggéra que le « sarcode » des zoologistes et le « protoplasme » des botanistes pourraient n'être qu'une seule et même substance, ou du moins des substances semblables et remplissant des fonctions similaires. En outre, ils devraient, dans tous les cas, être considérés comme « le site par excellence de toute activité vitale » (Cohn 1850, *cit. in* Geison 1969, p. 275). Ces travaux ont encore été amplifiés par la mise en évidence par l'anatomiste allemand Max Johann Sigismund Schultze de cellules « nues » dans la formation des fibres musculaires, c'est-à-dire de cellules existant sans membrane et ayant « fusionné » pour former la fibre musculaire. Si des cellules peuvent ainsi exister sous la forme de « petite masse protoplasmique nue avec noyau » (Schultze 1860, *cit. in* Geison 1969, p. 276), en quoi la membrane ou la paroi cellulaires seraient-elles alors plus essentielles que le protoplasme ? Schultze suggère ainsi de ne plus concevoir la cellule comme « une structure semblable à une vessie avec une membrane, un contenu et un noyau », mais plutôt comme « une petite masse de protoplasme au sein de laquelle se tient un noyau » (Schultze 1861, *cit. in* Geison 1969, p. 276). Selon Geison, l'article publié par Schultze en 1861 marque la naissance de la théorie protoplasmique de la vie.

S'appuyant sur des études physiologiques plutôt que structurelles, et mettant particulièrement l'accent sur les propriétés de contractilité et d'irritabilité, Schultze démontra qu'une unique substance, appelée protoplasme, était le substrat de l'activité vitale des tissus de tous les organismes vivants, simples ou complexes. Suite au papier de Schultze, le mot 'protoplasme' fut largement adopté pour désigner la substance vivante des plantes et des animaux. C'était un événement de grande importance car il amena des discussions et cristallisa les réflexions autour de la substance de la vie. (Geison 1969, p. 277)

Geison décrit ensuite comment le concept de protoplasme a été adapté et interprété, notamment dans le cadre de positions extrêmes. Thomas Henry Huxley a fait du protoplasme la « base physique de la vie » (Huxley 1869) au sein d'un matérialisme sceptique (voir Geison 1969, p.282) où il insistait à la fois sur la continuité entre la matière ordinaire et le protoplasme, et sur l'unité – à la fois de « faculté », de « forme » et de « composition substantielle » – des êtres vivants. A l'inverse, Lionel

Smith Beale a défendu un vitalisme complexe, au sein duquel il tentait de réconcilier l'action de la matière avec celle d'un pouvoir vital : distinguant ainsi une « matière germinale » d'une « matière formée », Beale attribue à la première un « pouvoir vital », soulignant par la même une différence de nature entre le vivant et le non-vivant – différence qui se trouve au sein de la matière elle-même – et une impossibilité de trouver au sein du non-vivant l'origine de la vie (Beale 1870c ; voir également Geison 1969, pp. 285-290).

En 1898, au moment où Beijerinck publie un nouvel article sur la mosaïque du tabac et défend l'idée que l'agent de la maladie est un *contagium vivum fluidum* qui se reproduit passivement en étant inclus dans le protoplasme de la cellule vivante, la théorie protoplasmique est encore soutenue, mais par des chercheurs qui souvent évitent les extrêmes représentés par Huxley et Beale.

Il est probable que la théorie la plus populaire sur la nature de la vie au cours de la suite du 19^e siècle ait été que celle-ci résidait dans une substance matérielle, comme Huxley l'avait proclamé, mais que cette substance, lorsqu'elle était vivante, était d'une composition si complexe qu'elle en était différente de la matière ordinaire. (Geison 1969, p. 291)

Le flou qui entoure alors le concept de protoplasme, et la liberté d'interprétation qui en découle, permettent à Beijerinck de s'appuyer sur ce concept pour défendre à la fois l'idée que la vie peut résider dans une matière fluide, et que la reproduction du virus, même si elle se fait à l'intérieur des cellules, n'en est pas moins un processus vital. Ce qui nous semble essentiel ici, c'est à la fois le fait que Beijerinck octroie une place spécifique aux virus, ouvrant la possibilité d'une nouvelle catégorie d'être vivants ; et la continuité qu'il établit entre le virus de la mosaïque du tabac et les êtres vivants en s'appuyant sur un concept de protoplasme à la fois largement soutenu et peu précis. En ce sens, il ouvre la voie aux réflexions sur ce que Hughes a appelé le « concept non-microbien » de virus (Hughes 1977, p. 61). Cependant, le progressif déclin de la théorie protoplasmique et le remplacement du concept vague de protoplasme par des études plus précises sur le contenu cellulaire ont sans doute

contribué à limiter l'impact de sa conception sur les futurs développements du concept de virus.

Petit à petit, toutes les vieilles conceptions du protoplasme se sont effondrées : il devenait clair que le protoplasme n'était pas une unique substance mais plutôt une émulsion dynamique de plusieurs substances. Le protoplasme est ainsi devenu un concept morphologique plutôt que chimique. (Geison 1969, p. 292 ; voir aussi Conklin 1940 ; Morgan 1990).

2.1.3. Les virus ultrafiltrables constituent-ils une classe distincte d'agents pathogènes ?

Au cours des trois premières décennies du 20^e siècle, de nombreux articles sur les « virus ultrafiltrables » discutent la possibilité que ces entités constituent une classe ou catégorie distincte d'agents pathogènes – distincte des bactéries et protozoaires, ou du moins de ceux qui sont déjà connus. C'est ce que semble montrer l'émergence progressive de virus « modèles » (Wilkinson & Waterson 1975 ; Wilkinson 1976 ; Fenner 1979 ; Helvoort 1994b), à partir desquels une meilleure connaissance de *tous* les virus ultrafiltrables pourrait être élaborée. C'est également vers la recherche de caractérisation d'une éventuelle « classe » des virus ultrafiltrables que pointent les articles recensant l'ensemble des virus ultrafiltrables découverts et les comparant (Roux 1903 ; Remlinger 1906 ; M'Fadyean 1908 ; Loeffler & Doerr 1911 ; Wolbach 1912 ; voir Creager 2002, p. 29). Cependant, non seulement l'existence d'une telle classe est loin de faire l'unanimité, mais en outre il est difficile de trouver plusieurs ou même un critère(s) pour donner consistance et cohérence à cette classe. Ni l'invisibilité au microscope, ni la filtrabilité, ni l'impossibilité d'être cultivé en milieu artificiel ne semblent, comme nous le montrerons, fournir de critère indiscutable à cette « classe » très hétérogène des virus ultrafiltrables. Le fait même de donner un nom à ces entités devient alors problématique : peut-on parler de virus invisibles ou de virus ultrafiltrables si aucune de ces appellations ne renvoie à une catégorie bien définie ? Les chercheurs se trouvent alors comme pris au piège des mots, étant

contraints à utiliser ceux-ci en dépit de forts doutes sur la réalité à laquelle ils pourraient renvoyer.

Une telle incertitude conduit les chercheurs à formuler différentes hypothèses au sujet de la nature et de la place de ces entités, qui se partagent, pour la plupart, entre deux « pôles », prolongeant dans une certaine mesure les discussions sur la nature vivante ou non des ferments. Certaines hypothèses défendent une « conception microbienne » (Hugues 1977, p. 61) des virus ultrafiltrables : elles essaient de les rattacher aux bactéries ou aux protozoaires, ou, parfois, supposent qu'il s'agit d'organismes d'un genre nouveau. D'autres hypothèses, au contraire, reflètent une « conception non-microbienne » des virus ultrafiltrables et les décrivent comme des molécules inertes, les rapprochant tantôt des enzymes, tantôt des gènes, ou encore des colloïdes.¹⁶ Une telle dichotomie entre deux pôles peut être rattachée, quoiqu'avec précaution¹⁷, à l'existence de deux « paradigmes » de recherche, la bactériologie et la chimie.

D'un côté se trouvait l'interprétation selon laquelle le virus de la mosaïque du tabac était un agent vivant et de ce fait 'organisé' et corpusculaire. Le grand Louis Pasteur n'avait-il pas écrit que « tout virus est un microbe » ? Cette interprétation appartenait au paradigme de la bactériologie [...]. La seconde interprétation faisait du virus un produit chimique inerte et par conséquent se rattachait au domaine de la chimie (Helvoort 1991, p. 561)¹⁸

¹⁶ La théorie colloïdale et son impact sur les discussions autour de la nature des virus ultrafiltrables seront examinés non dans cette section, mais dans la suivante, centrée autour de l'exemple du bactériophage ou virus de bactérie. Ce choix est motivé par la complexité des positions adoptées sur la nature des colloïdes, et sur le besoin de se concentrer ici sur, non pas une, mais l'ensemble des positions prises sur la nature des virus ultrafiltrables.

¹⁷ Si la formation des chercheurs et le contexte de recherche dans lequel ils travaillent influent sur la nature des hypothèses formulées, il n'y a pas pour autant de déterminisme strict entre un « paradigme » de recherche et les hypothèses qui peuvent être formulées. Comme le montre l'exemple de Beijerinck, lequel a d'abord été formé à la bactériologie, rien n'empêche un chercheur de prendre une certaine distance par rapport à sa formation et au contexte de recherche dans lequel il travaille.

¹⁸ La phrase de Pasteur, « tout virus est un microbe », est extraite de l'article, écrit en anglais, « Rabies », *The New Review*, 1, n° 6, novembre 1889, pp. 505-512, et n° 7, décembre 1889, pp. 619-630 (p. 506). Nous utilisons la traduction française parue dans *Œuvres de Pasteur*, Tome 6, pp. 672-688 (p. 673). L'idée d'une dichotomie entre bactériologistes et chimistes est également soulignée par Creager, mais avec précaution, comme nous le verrons. « Les bactériologistes et les chimistes présentaient des conceptions assez différentes des virus comme entités – organismes microbiens versus molécules – qui

Cette section développe certaines des hypothèses faites sur la nature des virus ultrafiltrables et leur place dans le – ou hors du – monde vivant, en insistant sur les tentatives faites pour échapper à cette stricte dichotomie entre organisme et molécule inerte. En effet, comme le note Creager, les positions défendues par les chercheurs ne se cantonnaient pas à l'un de ces pôles.

Si cette distinction [entre une conception exogène, souvent bactérienne d'une part, et une conception endogène, souvent enzymatique d'autre part] est très utile sur le plan heuristique, elle ne rend pas précisément compte de la variété des théories sur les maladies virales, lesquelles incluent des notions de virus décrits en termes de ferments ou toxines tout autant qu'en termes d'agents étiologiques environnementaux ou microbiens. (Creager 2002, p. 33)

La position de Beijerinck, comme nous l'avons vu, contournait cette dichotomie, en proposant une hypothèse « mixte », où le virus de la mosaïque du tabac était conçu comme un agent non organisé, mais vivant. Sans chercher à retranscrire la totalité des débats et hypothèses ayant été formulés sur tous les virus ultrafiltrables recensés pendant ces trois premières décennies du 20^e siècle, nous présentons ici les discussions autour de deux virus ultrafiltrables, le virus de la mosaïque du tabac (VMT) et le virus de la peste aviaire, choisis ici pour deux raisons : l'importance qu'ils ont pu avoir comme « modèles »¹⁹ pour penser la nature des virus ultrafiltrables en général ; et l'existence à leur sujet d'hypothèses mixtes, cherchant à déterminer ce que pourraient être ces entités si elles n'étaient ni des micro-organismes semblables à ceux

agissaient comme des pôles dans une discussion plus large sur la nature des virus, des années 1890 aux années 1930 » (Creager 2002, p. 19).

¹⁹ Helvoort (1994a, note 19) recense quatre groupes de virus ayant joué un rôle de modèle dans le développement du concept de virus : les virus de la grippe [*influenza*] (incluant le virus de la peste aviaire dont nous parlerons ici), les poxvirus (par exemple, virus de la variole, de la vaccine), le VMT et les bactériophages. Nous ne traiterons ici que dans les grandes lignes des poxvirus : nous renvoyons, pour plus d'informations, à l'article de Frank Fenner (1979) et plus largement à l'ouvrage de Fenner & Gibbs (1988). Creager (2002, pp. 45-46) souligne également l'importance disproportionnée de certains virus – importance basée sur des précédents historiques ou sur une commodité de travail expérimental – telle qu'elle est reflétée par exemple par les titres de chapitres de l'ouvrage édité par Thomas Rivers en 1928 sur les virus filtrables (1928) : « Les maladies à virus de l'homme exemplifiées par la poliomyélite » ou encore « Les maladies à virus exemplifiées par la fièvre aphteuse et la stomatite vésiculaire ». Le choix des « exemples », dans l'ouvrage édité par Rivers, est davantage orienté vers l'étude des maladies virales.

déjà connus, ni de simples molécules.²⁰ Ce n'est qu'après avoir considéré ces deux virus que nous examinerons les classifications visant à inclure *tous* les virus filtrables.

Le virus de la mosaïque du tabac (VMT)²¹: réactions face à l'hypothèse de Beijerinck

Si Beijerinck se positionne contre l'hypothèse d'une nature corpusculaire et microbienne du premier virus ultrafiltrable découvert pour une maladie animale, le virus de la fièvre aphteuse, formulée en 1898 par Loeffler et Frosch²² (Beijerinck 1898 ; Loeffler & Frosch 1898), sa propre hypothèse suscite également de nombreuses réactions. Les discussions opposent tantôt un agent soluble à un agent « fixe » ou corpusculaire, tantôt un être organisé à un être non organisé, tantôt un germe à une molécule, chaque terme étant susceptible de voir sa définition varier en fonction des techniques utilisées, comme nous le montrerons.

Ivanovski par exemple, répondant directement aux travaux de Beijerinck, insiste à la fois sur la nature particulière du virus et sur sa nature microbienne (Ivanovski 1903). Prouvant d'abord que des particules (d'encre) peuvent diffuser dans l'agar – réfutant ainsi l'idée selon laquelle *seuls* des agents solubles peuvent diffuser – Ivanovski propose ensuite de considérer les « zooglea »²³ (*Ibid.*, pp. 34-35), ces petites structures semblables à des amibes qu'il a observées dans les cellules des plantes infectées, comme l'agent étiologique de la mosaïque du tabac. Leur taille pouvant empêcher les zooglea de passer les filtres, Ivanovski suppose que ce sont des organismes formant

²⁰ Bien sûr, le bactériophage a lui aussi tenu lieu de modèle, mais son étude fera l'objet d'un développement à part dans la suite de ce texte.

²¹ Si le VMT a pu servir de virus filtrable modèle, ce n'est pas seulement en raison du précédent de sa découverte, mais également du fait de sa stabilité et de sa résistance, le rendant aisé à étudier (Creager 2002, p.46)

²² Loeffler et Frosch, s'étant dans l'ensemble peu attardés à débattre de la nature de l'agent infectieux en raison des fortes contraintes pesant sur eux (Schmiedebach 1999), ont néanmoins, au terme d'un raisonnement s'appuyant sur des arguments mathématiques et sur des connaissances relatives à la toxine du tétanos, émis l'hypothèse qu'il s'agissait d'un être vivant minuscule capable de se reproduire, et non d'une toxine. Beijerinck, lui, « ne peut être d'accord avec la conclusion de M. Loeffler concernant la nature corpusculaire du virus de la fièvre aphteuse » (Beijerinck 1898, note 9 p. 37).

²³ Les zooglea désignent aujourd'hui un agrégat de bactéries formant une masse de forme variable.

des spores, et que ces spores sont non seulement filtrables, mais également dépendantes des tissus vivants pour leur germination. Ivanovski tente ainsi d'expliquer différentes caractéristiques du virus, mais sans pouvoir fournir de preuve décisive, n'ayant pu isoler les structures en question. Pour d'autres raisons, et notamment une forte résistance à la chaleur, Cornelis Johan Koning, pharmacien hollandais, en vient également à supposer que le VMT est un micro-organisme formant des spores (Koning 1899 ; voir également Hugues 1977, pp. 68-69).

En 1916, Harry Allard soutient lui aussi que le VMT est un organisme vivant, mais en s'appuyant sur d'autres techniques. Ayant constaté d'une part, comme Loeffler et Frosch, que de très petites quantités du virus – c'est-à-dire un sérum infectieux hautement dilué – pouvaient néanmoins causer la maladie, et d'autre part que le VMT, purifié, n'était pas comparable à des enzymes telles la peroxydase ou la catalase, Allard en arrive à la conclusion qu'il s'agit bien d'un microorganisme « d'un certain type » (Allard 1916 ; Helvoort 1991, pp. 564-565). Ces différents chercheurs défendent donc tous l'hypothèse d'un agent microbien, mais en s'appuyant sur des techniques distinctes, plaçant la preuve de l'« organisation » du virus dans des critères différents.

Emile Roux, bien que n'ayant pas lui-même étudié le VMT, se prononce également sur l'hypothèse de Beijerinck dans un article intitulé « Sur les microbes dits 'invisibles' », où il recense les différents candidats au statut de virus ultrafiltrable et les travaux les concernant (Roux 1903). Rappelant les travaux de Mayer, Ivanovski et Beijerinck, Roux indique que l'agent étiologique devrait être un très petit microbe.

Le virus se comporte donc comme ceux dont nous venons de parler et il semble que la conclusion à tirer des expériences de M. Beijerinck est que la « mosaïque » doit être causée par un microbe très ténu, non visible au microscope, et passant à travers les filtres. M. Beijerinck suppose autre chose ; il s'agirait dans ce cas, non d'un contagium ayant une forme définie, mais d'un contagium fluide et vivant qui traverse le filtre comme une substance dissoute. [Après avoir rappelé l'expérience de diffusion, Roux ajoute que] la conception de ce « contagium vivum fluidum » est très originale, mais, avant de l'admettre, ne pourrait-on pas supposer qu'un microbe très fin, muni de spores, a pénétré dans la profondeur de la gélose, ou

encore que la couche profonde a été souillée au moment où la couche superficielle a été enlevée ? Il eût été intéressant de filtrer le virus sur la bougie de Chamberland, marque B, ou sur une bougie à pores plus serrés pour voir s'il continuait à se comporter comme une substance en solution (Roux 1903, pp. 11-12)

Roux ne rejette donc pas absolument l'hypothèse d'un *contagium vivum fluidum* mais lui préfère une hypothèse qui semble découler plus naturellement des expériences : celle d'un microbe très ténu et formant probablement des spores. Mais s'il penche pour cette dernière hypothèse, ce n'est pas seulement du fait de sa formation de médecin et microbiologiste, ni seulement au vu des résultats fournis par les différentes techniques utilisées. C'est aussi probablement en raison de ses propres travaux sur un microbe ou virus ultrafiltrable bien particulier : le « virus » de la péripneumonie (ou pleuropneumonie) bovine contagieuse (PPBC). Ce « virus », depuis identifié comme mycoplasme²⁴ – bactérie caractérisée par l'absence de paroi cellulaire rigide – a pu être cultivé à l'aide d'un sac de collodion rempli de bouillon nutritif, et rendu légèrement visible par Nocard, Roux, Borrel, Salimbeni et Dujardin-Baumetz à Paris en 1898 (Nocard et al. 1898 ; voir également Chastel 1999). Ce « virus » offre donc l'exemple d'un agent pathogène ultrafiltrable, mais qui est cultivable dans des conditions particulières, et presque visible. Roux voit dans ce virus un intermédiaire possible entre les bactéries déjà connues et les virus ultrafiltrables :

on ne peut pas dire que le microbe de la péripneumonie soit invisible, il est à la limite de la visibilité, *il forme comme le passage* entre les bactéries ordinaires et celles que le microscope est impuissant à montrer. (Roux 1903, p. 10. Je souligne)

L'exemple de la péripneumonie bovine a deux conséquences importantes. D'une part, le fait d'être filtrable n'est plus pour Roux un critère décisif pour classer ces nouveaux agents infectieux, puisqu'on a ici affaire à un microbe qui traverse les filtres mais est pourtant visible. « De ce qu'un microbe traverse un filtre, il ne mérite pas pour cela le nom d'invisible » (*Ibid.*, p. 55). La taille n'est donc plus un critère valable à

²⁴ L'agent de la péripneumonie bovine contagieuse (PPBC) aussi appelée péripneumonie des bovidés (PPB) est un mycoplasme désigné par l'appellation *Mycoplasma mycoides* (Chastel 1999, p. 313).

coup sûr pour distinguer entre microbes visibles et invisibles. D'autre part, il existerait une *continuité* entre les microbes déjà connus et les virus « invisibles », tous partageant ainsi la même nature (microbienne). Cette continuité fonde l'espoir formulé par Roux à la fin de son article qu'il soit un jour possible de cultiver l'ensemble des virus invisibles. Le titre de son article indique bien l'hypothèse qui sous-tend ces travaux : Roux pense que les chercheurs ont affaire à des « microbes invisibles » plutôt qu'à des « virus ultrafiltrables ». La question de leur nature est ainsi tranchée.

Cependant, le VMT est au cours de la même période l'objet d'études qui concluent, tout à l'inverse, qu'il ne peut pas s'agir d'un microbe. Albert Woods, physiologiste et pathologiste spécialiste des plantes, a ainsi proposé et maintenu que le VMT n'était pas un virus, mais plutôt une enzyme (Woods 1899 et 1901). S'appuyant notamment sur des expériences de diffusion et de résistance des enzymes pour montrer la proximité du « virus » avec l'oxidase et la peroxidase (expériences réfutées ensuite par Allard), Woods se refusait à admettre la nature infectieuse de la maladie. Cette réticence peut s'expliquer d'abord par le contexte de recherche dans lequel il travaillait – un contexte où une grande attention était portée aux enzymes (Hugues 1977, p. 69) et où une explication de type physiopathologique était peut-être favorisée par rapport à l'hypothèse d'un agent « extérieur ». Mais il est également possible que Woods ait accordé une grande importance au fait que, dans la nature, un plant de tabac sain, situé juste à côté d'un plant malade, restait souvent sain, comme le rapportent par exemple les travaux de Mayer.²⁵ Ainsi, aux inoculations expérimentales prouvant la nature infectieuse de la maladie, Woods a peut-être opposé les observations de terrain. Néanmoins, comme le souligne Hughes, l'hypothèse de Woods faisait face à un obstacle de taille : comment expliquer qu'une substance chimique ne se reproduisant pas puisse ainsi se multiplier, comme semble l'indiquer le fait que le filtrat reste infectieux lors d'inoculations en série?

²⁵ « Il n'est pas rare de trouver plusieurs plantes malades les unes à côté des autres. À peu près aussi souvent, on trouve des plantes saines et malades en alternance selon une succession essentiellement arbitraire. On peut accepter avec certitude le fait qu'une plante objectivement malade n'est jamais la source d'infection des plantes l'entourant » (Mayer 1886, p. 12)

C'est ce même obstacle que rencontre Kurt Gustav Emil Heintzel en 1900, lorsqu'il affirme que c'est une enzyme oxidase qui est la cause de la maladie. Heintzel répond à cette objection en proposant une explication non de la *multiplication* de l'enzyme, multiplication à laquelle il ne croit pas, mais de la *persistance de son effet* au cours d'inoculations en série. Là où Loeffler et Frosch avaient conclu à la quasi-impossibilité, pour une toxine, de conserver un effet pathogène suffisant à très hautes dilutions (Loeffler & Frosch 1898, *in* Hahon 1964, p. 67), Heintzel affirme que c'est pourtant le cas : même en très petites quantités, cette enzyme conserve sa pathogénicité (Heintzel 1900). En d'autres termes, l'enzyme, pour Heintzel, ne se multiplie pas et n'en a pas besoin pour conserver un fort effet pathogène. Insatisfait de cette explication, Hunger la rejette en 1905 et se propose d'expliquer comment la « phytotoxine » qui est selon lui responsable de la mosaïque du tabac *se multiplie*. Selon Hunger, cette phytotoxine, dans des conditions normales, est un produit métabolique non dangereux produit par la cellule végétale. Mais des perturbations physiologiques peuvent entraîner son accumulation, et rendre ce simple produit chimique capable d'induire sa propre production, par une action « physiologique et autocatalytique » (Hunger 1905, p. 417).

Si les détails de cette multiplication restent très « spéculatifs » (Hughes 1977, p. 81), il est intéressant de noter que l'hypothèse de Hunger décrit une toxine capable de se multiplier, mais *non vivante*. Si l'on compare cette hypothèse à celle de Beijerinck, ayant lui aussi soutenu qu'une substance non organisée pouvait se multiplier, il est curieux de voir que l'un, Beijerinck, fait de cette substance un être vivant, tandis que l'autre, Hunger, en fait un être inerte. Comment expliquer cette différence ? Une première explication réside sans doute dans l'*origine* que confèrent ces chercheurs à la substance étudiée. Beijerinck ne se prononce pas sur l'origine du VMT : en suggérant que sa reproduction est celle d'un être vivant, mais passive, il laisse, probablement sans le vouloir, ouvertes différentes possibilités (origines endogène ou exogène). C'est tout l'inverse pour Hunger, qui se prononce explicitement : la phytotoxine est un produit de la plante, et sa multiplication est déterminée par des mécanismes physiologiques. Pour Hunger, il ne s'agit donc pas, et à aucun moment, d'un être

« indépendant » de la plante. C'est là une des raisons qui explique qu'il n'en fasse pas un être vivant.

Mais on pourrait également expliquer la différence qui sépare ces deux chercheurs par le flou qui existe – encore aujourd'hui – au sein de la frontière entre le vivant et l'inerte. A quoi ressemblent ces êtres intermédiaires entre l'inerte et le vivant, à supposer qu'ils existent ? A partir de quand doit-on considérer qu'un être est « vivant » ? Néanmoins, ni Beijerinck ni Hunger ne semblent avoir conféré à leur hypothèse la portée d'une réflexion sur les frontières ou sur les origines de la vie. Pourtant, cela n'eût pas été impossible car, comme nous le verrons, les discussions sur les origines de la vie étaient loin d'être absentes à la fin du 19^e et au début du 20^e siècles.

Replacer son hypothèse sur la nature du VMT dans le cadre des origines de la vie, c'est précisément ce que fait Maurice Mulvania, environ vingt ans plus tard. Après une série d'expérimentations sur le VMT visant à déterminer s'il s'agit d'un être vivant ou d'une substance non vivante de type colloïdal (Mulvania 1926, Helvoort 1991, p. 563), Mulvania opte pour un colloïde. Ce choix est dicté notamment par l'absence de certains éléments caractéristiques d'un être vivant, comme un protoplasme complexe et une certaine quantité de protéines. Comme le souligne Helvoort, Mulvania fait alors face, comme Hunger avant lui, à la nécessité d'expliquer la multiplication d'une substance non vivante.

Des deux hypothèses que propose alors Mulvania, la première s'apparente à celle de Hunger : le virus, produit de manière autocatalytique au sein d'une plante malade, pourrait initier sa multiplication dans une autre plante. Mais Mulvania propose également une seconde hypothèse, que résume ainsi Helvoort :

le virus de la mosaïque du tabac pourrait exhiber une propriété de 'vie' (*i.e.* la multiplication) sans exhiber les autres propriétés qui caractérisent la 'vie' (par exemple la nutrition, la réponse aux stimuli et l'adaptation) à des stades plus tardifs du développement évolutif. (Helvoort 1991, p. 564)

Dans cette hypothèse, le VMT serait à considérer comme un intermédiaire dans l'évolution allant des substances mortes ou inertes aux substances vivantes. En d'autres termes, le VMT serait certes un colloïde inerte, mais peut-être « moins inerte » qu'une entité chimique simple. Cette seconde hypothèse a pu être inspirée, comme la première mais de manière différente, des travaux sur le bactériophage, virus de bactérie, sur lequel nous reviendrons. Mais ce qu'il faut noter ici, c'est la coexistence, chez un même chercheur, de deux hypothèses contraires entre lesquelles il ne choisit pas. Mulvania affirme certes que le VMT est inerte et de nature colloïdale, peut-être de nature protéique, mais son origine, endogène ou non, et sa place entre le vivant et l'inerte, restent ouvertes à discussions. La contribution de Mulvania est intéressante justement parce qu'elle ne choisit pas, mettant en évidence les difficultés qu'il y a à trancher entre différentes hypothèses dans le contexte de recherche qui est celui des années 1920.

Le virus de la peste aviaire

Si les recherches sur le VMT avaient souvent pour objectif d'étudier, à travers l'examen de ce virus de plante, les caractéristiques et la nature d'autres virus « ultrafiltrables » ou « invisibles », d'autres recherches, portant notamment sur des virus d'animaux, ont considéré que certains virus pouvaient être pris comme « modèle » dans les trois premières décennies du 20^e siècle. Le virus de la peste aviaire en fait partie, notamment pour le cours rapide de la maladie provoquée chez les oiseaux et pour la facilité des expérimentations (Centanni 1902 ; von Prowazek 1908).²⁶ Ce virus, dont on sait aujourd'hui qu'il est un type de virus de la grippe, et en

²⁶ « Le virus de la peste aviaire n'est en rien inférieur à ces autres virus [les agents de la fièvre aphteuse, de la pleuropneumonie bovine et de la peste équine africaine] eu égard à sa large distribution et à son effet léthal ; il leur est de loin supérieur quant à la facilité d'étude, ne requérant que de petits animaux qu'il est aisé de se procurer, alors que pour les autres agents étudiés jusqu'ici, le choix était presque exclusivement restreint au bétail et aux chevaux » (Centanni 1902, *cit. in* Wilkinson & Waterson 1975, p. 53).

cela très proche du virus de la grippe humain²⁷, a fait l'objet d'hypothèses variées quant à sa nature. Etant donné que le virus de la grippe et le virus de la peste aviaire font l'objet de recherches distinctes pendant la période considérée ici – les trois premières décennies du 20^e siècle – nous traiterons uniquement des hypothèses formulées quant à la nature du virus de la peste aviaire. Pour l'étude des hypothèses formulées sur le virus de la grippe humain, nous renvoyons à l'article de Ton van Helvoort paru en 1993.²⁸

Eugenio Centanni, dans un article de 1902, a souligné l'impossibilité de répondre à la question de la nature du virus de la peste aviaire, tout en mentionnant l'existence d'au moins trois possibilités.

Au vu de l'inadéquation des méthodes présentement à notre disposition, nous devons bien sûr reporter la question de savoir si, dans la reproduction de ce virus, nous avons affaire à des organismes vivants ou à des molécules complexes, ou même à des entités appartenant à quelque zone transitoire entre les deux. (Centanni 1902, *cit. in* Wilkinson & Waterson 1975, p. 54)

Pourtant, l'inadéquation des méthodes n'a pas empêché plusieurs chercheurs de chercher à préciser cette nature. Si Lode, chercheur à l'Institut d'Hygiène de l'Université d'Innsbruck, a affirmé dès 1902 la nature microbienne du virus de la peste aviaire, pensant d'abord qu'il s'agissait d'une bactérie puis, en 1907, d'un protozaire (Hughes 1977, p. 80), il a d'abord proposé deux hypothèses qui rompaient avec le concept microbien. Suite à ses travaux avec Gruber à l'Institut d'Hygiène de l'Université d'Innsbruck, Lode a décrit l'agent filtrable comme étant soit un

²⁷ Dans un article de 1955, Schäfer, après avoir comparé le virus de la grippe (humain) avec le virus de la peste aviaire du point de vue sérologique et immunologique, aboutit à la conclusion que ces virus sont très proches et les place dans un même groupe : « on pourrait imaginer que les membres de ce groupe occasionnellement changent d'hôte spécifique, et qu'ainsi un nouveau type d'agent de la grippe se développe à partir du virus de la peste aviaire ou inversement » (Schäfer 1955, *cit. in* Wilkinson & Waterson 1975, p. 63). Ces virus sont aujourd'hui classés dans la famille des orthomyxovirus.

²⁸ Helvoort souligne l'importance du paradigme de la bactériologie dans la recherche de l'étiologie de la grippe humaine, et ce jusque dans les années 1940. D'abord attribuée, quoique de manière souvent contestée, à un bacille (le bacille de Pfeiffer, également appelé *Haemophilus Influenzae*), la grippe – porcine puis humaine – a ensuite été attribuée à un virus filtrable, qui, selon la présence ou non d'une coinfection avec la bactérie *Haemophilus Influenzae*, pouvait reproduire une forme aiguë ou atténuée de la grippe (Shope 1931 ; Smith, Andrewes, Laidlaw 1933 ; voir Helvoort 1993).

« protoplasme semi-fluide » – et doté de mouvement lui permettant de passer les pores des filtres – soit une substance non pas « corporelle », mais soluble : « une substance se reproduisant et étant probablement de type enzymatique, qui agit par le biais de la décomposition qu'elle cause dans le corps animal, sans être elle-même détruite » (Lode & Gruber 1901, p. 604). Si chacune de ces hypothèses non-microbiennes offrait un avantage explicatif – rendant compte de la capacité à passer les pores du filtre ou du maintien de la pathogénicité par « reproduction » – la seconde a semblé à Lode peu vraisemblable, du fait de la difficulté d'imaginer une enzyme se reproduisant. Mais il a estimé par la suite qu'il n'était finalement pas nécessaire de faire appel à l'existence d'un agent « non usuel » (Hughes 1977, p. 80), enzymatique ou protoplasmique, alors qu'il était possible de s'appuyer sur des hypothèses microbiennes.

C'est également comme un organisme que Stanislaus von Prowazek, microscopiste à l'Institut d'Hygiène Tropicale de Hambourg, a décrit le virus de la peste aviaire. Mais sa description renvoyait à une observation bien déterminée : une formation *visible* au microscope que l'on nomme aujourd'hui « inclusion virale » ou « corps d'inclusion ».²⁹ Pour von Prowazek, ces formations étaient de véritables organismes, qu'il baptisa « Chlamydozoaires » (étymologiquement, animaux recouverts d'un manteau). Ces organismes seraient constitués à la fois de « granules », correspondant au virus, et d'une substance produite par la cellule et entourant ces granules (le « manteau »).³⁰ Selon von Prowazek, cette conception ne s'arrête pas au seul virus de la peste aviaire, mais peut être appliquée à tous les « virus » formant, comme celui de la peste aviaire, des inclusions visibles. La conception développée ici a alors deux conséquences importantes. D'une part, elle isole, à partir d'un critère biologique (la formation

²⁹ Les corps d'inclusions sont des agrégats, souvent de protéines essentiellement virales, recouverts de matière produite par la cellule en réaction à la présence du virus (cette description est donc très proche de celle faite par von Prowazek). Ils peuvent être colorés et ainsi rendus davantage visibles. On les trouve sur le site de multiplication du virus, au sein de la cellule. Ces formations en agrégats sont réversibles.

³⁰ Wilkinson et Waterson (1975, p. 55) font remarquer que le concept de Chlamydozoa est contradictoire, puisqu'il est censé désigner le virus et rien que le virus, mais il se rapporte dans le même temps, par sa définition, à deux éléments bien distincts : le virus et le produit de la réaction cellulaire. Mais il nous semble, en accord avec Helvoort (1994a, pp. 193-194), que le concept de Chlamydozoa ne confond pas en un seul organisme le virus et ce qui le recouvre.

d'inclusions) et non plus technique (par exemple la filtration) ou chimique (par exemple la coloration ou le traitement à l'alcool), un sous-groupe de virus ultrafiltrables, remettant par là-même en cause l'existence d'une classe bien définie regroupant l'ensemble de ceux-ci. D'autre part, elle rapproche ces organismes des protozoaires, et non des bactéries, notamment en raison de l'existence d'une phase de développement intracellulaire (que seraient les inclusions), élément commun aux protozoaires et aux « chlamydozoaires » (von Prowazek 1907 ; Wilkinson & Waterson 1975, p. 55). Comme nous le verrons par la suite, la position de von Prowazek est une manière de se confronter au problème, fortement débattu au début du 20^e siècle, des inclusions virales.³¹

Tout à l'opposé de Lode et de von Prowazek, Mrowka, vétérinaire dans les forces armées allemandes, partit de l'idée que le virus de la peste aviaire – et l'ensemble des virus ultrafiltrables – n'étaient pas des organismes. De là il soumit les virus à la fois à la centrifugation et au passage par les parois des capillaires, et en conclut à chaque fois la nature non organisée des virus. De la centrifugation il conclut que le virus devait être comme dissous dans le fluide, puisqu'il conservait, dans toutes les couches déposées après plusieurs heures de centrifugation, la même infectiosité. Une substance organisée aurait été, en raison de sa taille, dirigée vers une certaine couche, et seule celle-ci aurait été infectieuse. Du passage par les parois des capillaires, Mrowka conclut que, le virus étant capable de passer, il devait être de nature colloïdale, comme les antigènes et les antitoxines (Mrowka 1912, *in* Wilkinson & Waterson 1975, pp. 56-57). Finalement, ayant précipité un sérum infectieux, soumis ensuite à divers procédés chimiques, et ayant constaté que c'était la fraction contenant de la globuline qui restait infectieuse, Mrowka affirma que le virus était une globuline colloïdale. Néanmoins, sa position, non développée par la suite, reposait sur un grand nombre

³¹ Selon les virologistes et historiens de la virologie Lise Wilkinson et A.P. Waterson, la conception de v. Prowazek eut un impact limité sur le développement du concept de virus : « Les chlamydozoaires étaient une fausse piste qui, au final, n'eut pas d'effet positif sur le développement du concept de virus, mise à part pour la tentative de créer un groupe ayant en commun des caractéristiques biologiques, en plus de celles simplement physiques. [...] Prowazek semble tenir pour établie la répllication intracellulaire des agents, bien qu'il ne les ait pas, apparemment, considérés comme des parasites intracellulaires obligatoires » (Wilkinson & Waterson 1975, p. 56).

d'ambiguïtés, et notamment sur le fait que Mrowka croyait possible de cultiver le virus dans certaines circonstances. (Wilkinson & Waterson 1975, p. 57). Mrowka ne semble pas avoir tenté d'expliquer comment une substance colloïdale aurait pu se multiplier.

Un problème central : la « multiplication » des virus filtrables

Dans les différentes hypothèses présentées ici, au sujet du VMT ou du virus de la peste aviaire, un point important intervient souvent dans les débats : celui de la « reproduction » ou de la « multiplication » du virus. Pour tous ceux qui refusaient la nature microbienne des virus ultrafiltrables, il fallait expliquer – si l'on admet qu'une substance chimique ne conserve pas son pouvoir pathogène à très hautes dilutions – le maintien de la pathogénicité du virus au cours d'inoculations en série. L'un des recours possibles pour expliquer ce phénomène était de faire des virus des substances autocatalytiques. Mais en cas d'accord sur ce point, il restait parfois des ambiguïtés : doit-on considérer comme *vivante* une substance autocatalytique ? Question qui était souvent reliée plus ou moins explicitement à celle de l'origine du virus : a-t-il une origine endogène ou exogène ? Outre l'autocatalyse, d'autres explications ont été proposées, faisant de la multiplication du virus un simple produit de mécanismes cellulaires. Mais là encore, si pour Beijerinck une telle multiplication, où le virus est comme passivement reproduit par le protoplasme, est associée à une conception du virus comme être vivant, c'est pour de nombreux autres chercheurs une raison d'affirmer, à l'inverse, que le virus n'est pas une entité vivante.

D'une certaine manière, la question de la reproduction ou multiplication du virus devient ainsi un problème central, non seulement pour les partisans d'une conception non microbienne, mais également pour les partisans d'une conception microbienne. Ceux-ci, en grande majorité, ont pu supposer que les virus filtrables se multipliaient à la manière des bactéries et des cellules, par division.³² Mais certaines questions

³² La division cellulaire est progressivement reconnue et mieux comprise au cours du 19^e siècle. Pour une présentation des principaux travaux à ce sujet, voir Conklin 1940, pp. 10-16.

restaient malgré tout ouvertes à discussion : comment se fait-il qu'un microbe, même très petit, ne puisse être cultivé artificiellement ? Qu'exige la reproduction de ce micro-organisme ? La taille joue-t-elle un rôle dans la capacité à se reproduire ou dans la capacité à être cultivé artificiellement ? M'Fadyean écrivait ainsi en 1908 :

En supposant que les virus sont de nature bactérienne, on rencontre de grandes difficultés à comprendre pourquoi ce doit être le cas, puisque l'on ne voit pas en quoi la capacité d'une bactérie à croître en milieu artificiel devrait en quoi que ce soit dépendre de sa taille. (M'Fadyean 1908, p. 240)

C'est précisément cette question de la taille – en quoi celle-ci influe-t-elle sur les propriétés biologiques d'une entité, et en particulier sa « reproduction » ? – qui sera progressivement interrogée tout au long du premier 20^e siècle.

Si nous avons mis en évidence ici l'existence d'hypothèses « mixtes » ou « intermédiaires » en nous limitant à l'examen d'un virus de plante et d'un virus d'animal ayant été considérés comme des modèles d'investigation de la nature des virus filtrables, il faut noter que de telles hypothèses mixtes ont pu être également formulées à propos d'autres virus. Tel est le cas par exemple du virus de la myxomatose³³ et du virus de la variole aviaire³⁴, où l'existence d'entités intermédiaires, à la frontière entre l'animé et l'inerte, ont pu être postulées.

Quant aux virus affectant l'être humain, si le virus de la fièvre jaune a été considéré comme un microbe très petit (Reed et al. 1900 ; Reed 1902), le virus de la rage, non spécifique à l'être humain, a fait l'objet d'hypothèses variées. En particulier, Remlinger s'opposa à l'hypothèse d'une nature protozoaire du virus proposée par Negri suite à l'observation d'inclusions – les « corps de Negri » – et tenta d'associer au sein d'une même entité une nature organique et colloïdale : le passage par les pores d'un filtre

³³ Tout en ayant du mal à renoncer à l'idée d'un agent organisé, le bactériologiste italien Giuseppe Sanarelli a pourtant suggéré que le virus de la myxomatose ne devait pas être comparable aux microorganismes déjà connus (Sanarelli 1898, Hugues 1977, pp. 67-68).

³⁴ F. Sanfelice a ainsi suggéré que ce virus pourrait combiner des propriétés de microorganismes et de colloïdes. Il a également émis l'hypothèse que le virus serait semblable aux constituants cellulaires, du fait de sa dépendance par rapport aux mécanismes cellulaires, notamment pour sa répllication (Sanfelice 1914 ; Wilkinson 1977, p. 25 et p. 28).

pourrait « transformer l'organisme ténu et ultramicroscopique de la rage en un véritable colloïde, affectant par conséquent de quelque façon la transition entre deux domaines » (Remlinger 1918, p. 139 ; voir aussi Remlinger 1903 ; Negri 1903 ; Wilkinson 1977, pp. 24-27). Ainsi, si certains virus ont eu un rôle prépondérant dans les discussions sur la nature des virus filtrables, c'est néanmoins en prenant en compte l'ensemble des virus filtrables³⁵ et des hypothèses qui leur sont associées que certains auteurs ont tenté de classer ces agents infectieux encore peu connus.

Une classe hétérogène de virus ? Discussions autour de l'importance de la taille

En 1903, Emile Roux soulignait l'importance des premiers travaux sur les virus ultrafiltrables : « jusqu'en 1898, ces microbes invisibles ne sont que des êtres de raison, les travaux de ces quatre dernières années leur ont donné une réalité » (Roux 1903, p. 7). Mais dans les décennies qui suivent, il n'est toujours pas évident de savoir à quelle réalité exactement renvoient ces « microbes invisibles ». Sont-ils une classe bien définie d'agents identifiables par des caractéristiques communes ?³⁶

Jusqu'à la fin des années 1920, il est largement reconnu que la cohérence de cette catégorie d'agents infectieux repose essentiellement sur trois critères négatifs :

³⁵ Nous n'avons pas encore mentionné ici les « virus de tumeurs », et notamment le virus du sarcome de Rous, mis en évidence par Peyton Rous en 1911. Il semble en effet que, dans les discussions sur ces virus, ce soit davantage leur *origine* que leur *nature* qui ait été questionnée. Il est néanmoins intéressant de noter que, lorsque le terme « virus » était employé, c'était pour désigner un microbe très petit – donc un être vivant. Pour les hypothèses contraires, supposant un agent non vivant, le terme virus n'était pas employé. C'est pour cette raison que Rous, supposant fortement l'implication d'un très petit microbe mais sans parvenir à en prouver la multiplication au moyen de cultures *in vitro*, a souvent préféré le terme d' « agent », plus neutre (voir par exemple Rous 1911, Gye 1925, Helvoort 1999). Nous reviendrons sur le problème de l'origine des virus dans la suite de ce travail.

³⁶ Il est important de souligner que les tentatives d'élaborer une – ou plusieurs – classe(s) de virus relèvent davantage d'une approche bactériologique, où l'on cherche à classer ces entités par rapport à d'autres groupes d'êtres vivants. « [L'] effort visant à comprendre les maladies virales en termes ontologiques, plutôt que simplement comme processus pathologiques, s'appuyait sur une compréhension bactériologique des maladies en terme d'organismes causaux » (Creager 2002, p. 18). Cela ne veut pas dire que les virus filtrables ne pouvaient être classés *en tant qu'agents chimiques* (enzymes, toxines, etc.) : simplement, une approche bactériologique a pu davantage mettre l'accent sur l'*identité* des virus, là où une approche chimique soulignait peut-être avant tout leur *rôle* dans l'économie de la pathologie et de la physiologie.

l'invisibilité au microscope, le fait de ne pas être retenu par les pores des filtres et l'impossibilité d'être cultivé en milieu artificiel (voir par exemple Rivers 1928 et 1932 ; Helvoort 1994a, pp. 190-194). De tels critères étaient peu satisfaisants, non seulement parce qu'ils n'apportaient aucune information positive, mais étaient eux-mêmes soumis à discussion : les méthodes de filtration donnaient des résultats parfois très différents. En outre, *tous* les virus n'étaient pas invisibles (e.g. le virus de la pleuropneumonie des bovidés), et *tous* les virus n'étaient pas incultivables (même exemple) (voir par exemple M'Fadyean 1908).

Face à ces difficultés, une solution était de donner davantage d'importance à l'un des trois critères. C'est notamment ce qu'avait fait Roux dès 1903 en préférant l'invisibilité : les « microbes invisibles » devenaient ainsi un groupe relativement cohérent, excluant le microbe de la pleuropneumonie des bovidés, considéré comme « intermédiaire » entre les microbes déjà connus et ces microbes invisibles.

Mais si ces trois critères négatifs semblaient difficiles à dépasser, les trois premières décennies du 20^e siècle regorgent pourtant de tentatives visant justement à aller au-delà et à déterminer d'autres critères pouvant justifier l'appartenance des différents virus recensés à un même groupe. Ces tentatives avaient souvent pour objectif de rechercher une ou plusieurs propriétés *biologiques* susceptibles de donner une cohérence biologique, et non seulement physique et technique, à la classe des virus filtrables.³⁷

Il était reconnu que la filtrabilité et la taille ultramicroscopique étaient des caractéristiques physiques déterminées par des techniques, et que ces caractéristiques fournissaient peu d'information au sujet des propriétés biologiques intrinsèques [...]. La solution au problème de la classification virale était de trouver une propriété biologique qui pourrait clairement identifier les virus en tant que groupe. (Hughes 1977, p. 87)

³⁷ Par « propriété biologique » ici, nous entendons d'abord des propriétés qui ne sont pas strictement physiques ou déterminées par des techniques telles la filtration ou la microscopie (taille, filtrabilité, visibilité). Une propriété biologique, dans le cadre des tentatives de classification des virus filtrables, peut correspondre par exemple au mode de reproduction, à la relation à l'hôte ou encore au mode de transmission.

Nous présentons ici chronologiquement différentes tentatives de classification des virus, des années 1900 aux années 1920. Si ces tentatives reflètent évidemment davantage les conceptions de leurs auteurs que celles de toute une époque, elles permettent néanmoins de déceler certaines évolutions dans la connaissance des virus filtrables.

L'un des premiers chercheurs à tenter de s'appuyer sur des caractéristiques biologiques est peut-être le vétérinaire Sir John M'Fadyean en 1908, mais c'est dans le but de déterminer si les virus « ultra-visibles » sont de nature bactérienne ou protozoaire, et donc de les classer dans l'un de ces deux groupes de microbes. Partant de la diversité des seize virus alors connus, diversité du point de vue de la contagiosité de la maladie associée, du type et lieu des lésions entraînées et enfin de leur taille telle qu'elle est suggérée par les expériences de filtration, M'Fadyean cherche ce qui est commun à tous ces virus, en dépit de tant de variété.

Un des traits remarquables qui est commun à tous les virus ultra-visibles est qu'ils ont jusqu'ici résisté à toute tentative de culture en milieu artificiel hors du corps.
(M'Fadyean 1908, p. 240)

Faisant de cette caractéristique technique le signe d'une impossibilité biologique à se multiplier hors de cellules vivantes, c'est-à-dire d'un parasitisme obligatoire (*Ibid.*, p. 241), l'auteur étudie alors successivement les hypothèses bactérienne et protozoaire. S'il s'agit de bactéries, comment expliquer que les virus ne croissent pas en milieu artificiel ? Faut-il supposer que c'est leur taille qui les en empêche ? Mais comment la taille pourrait-elle avoir quelque chose à voir avec la capacité à se multiplier en milieu artificiel ? Si au contraire il s'agit de protozoaires, cela explique certes l'incapacité à se multiplier hors du corps de l'hôte, mais soulève bien d'autres difficultés : contrairement aux protozoaires, et à l'exception du virus de la fièvre jaune, les virus ne semblent pas être transmis par le biais d'un hôte intermédiaire de type insecte ou tique. En outre, la plupart des virus sont bien plus résistants hors du corps de l'hôte : leur « vitalité hors du corps » n'est pas comparable à celle des protozoaires (*Ibid.*, p. 240). En s'appuyant sur des caractéristiques biologiques (parasitisme obligatoire, mode de transmission et « vitalité hors du corps »), M'Fadyean cherche

donc à trouver un point commun au groupe des virus ultra-visibles connus alors, pour, ensuite, les rattacher à un groupe de microbes déjà connus – il indique une préférence en faveur de l’hypothèse bactérienne, mais ne semble pas trancher définitivement. Il est toutefois intéressant de noter que la taille est mentionnée, non plus comme simple critère physique, mais comme étant potentiellement attachée à des propriétés biologiques : la taille empêcherait-elle de croître en milieu artificiel ? Si M’Fadyean n’entre pas dans le détail ici, nous montrerons que la taille prendra de plus en plus d’importance dans les réflexions sur la nature des virus, et aussi sur celle du vivant.

Quatre ans plus tard, Simeon Burt Wolbach (1912), pathologiste et Professeur Assistant de Bactériologie à la Harvard Medical School, présente les trente virus alors connus en les regroupant d’abord selon l’hôte (animaux domestiques, homme, animaux *et* homme, oiseaux, plantes), et en insistant sur les différentes réactions de ces virus face à un ensemble de tests chimiques et physiques (réactions regroupées dans un tableau, *in* Wolbach 2012, pp. 4-5). Ayant récapitulé ensuite, pour chaque virus, les connaissances acquises, Wolbach propose alors un « regroupement en quelque sorte significatif » des virus (*Ibid.*, p. 18). Le critère essentiel est la transmission (par hôtes intermédiaires, par un mode d’entrée direct dans un tissu blessé, par contact avec un matériau infecté, par contagion aérienne). Wolbach établit donc, sur la base d’une propriété biologique – la transmission – une classification des virus.

Cependant, cela laisse ouverte la question du rapport des virus, en tant que groupe, aux bactéries et aux protozoaires. En prenant en compte la possibilité ou non de cultiver les virus, ainsi que la nature de l’immunité induite artificiellement ou passivement, Wolbach indique que les virus doivent, pour certains, être bactériens, et pour d’autres, protozoaires. Il est surprenant de voir que Wolbach, tout en considérant les virus comme un groupe au sein duquel un classement est possible, divise aussi ce groupe en deux pour le rattacher à deux groupes préexistants et bien distincts. A cet égard, l’attitude de Wolbach nous semble témoigner d’une ambiguïté très forte au cours des trois premières décennies du 20^e siècle : les virus sont à la fois traités comme

un groupe et, dans le même temps, ce groupe est souvent dissous en d'autres groupes préexistant auxquels les virus *pourraient* être rattachés.

Un autre point surprenant de cette classification est la position de Wolbach par rapport à la définition du vivant. Si au début de son article, l'auteur affirme que la conception de Beijerinck est « désormais intenable » (Wolbach 1912, p. 2), il conclut ce même article en suggérant

qu'il est bien possible que, lorsque notre connaissance des virus filtrables sera plus complète, notre conception de la matière vivante changera considérablement, et que nous cesserons de tenter de classer les virus filtrables comme animaux ou plantes. (*Ibid.*, p. 22)

S'il n'est plus concevable de concevoir un fluide vivant sur le modèle de la théorie protoplasmique, alors quelle conception de la matière vivante pourrait émerger de l'étude des virus filtrables ? La conclusion de l'article de Wolbach est, sans être très précise, très intéressante à cet égard : l'auteur suppose que certaines propriétés des virus pourraient être dues à leur *taille* : leur pathogénicité pourrait s'expliquer par des actions de surface semblables à celles étudiées dans les solutions colloïdales de métal « qui par certains aspects se comportent comme des enzymes » (*Ibid.*, p. 22), et leur contagiosité trouverait son explication dans les lois gouvernant la diffusion des gaz et des substances ou particules très fines dans les solutions. Sans préciser ainsi ce que cette matière vivante pourrait être, Wolbach met cependant l'accent sur la possibilité de rattacher des propriétés biologiques à une caractéristique physique, la taille. Certaines caractéristiques de la « vie » des virus filtrables pourraient alors être expliquées, non seulement par comparaison avec celles des bactéries et protozoaires, mais aussi par le biais d'études physico-chimiques. Sur ce point, la conclusion de Wolbach rappelle les espoirs formulés au sein de la théorie colloïdale.

Dans un article sur la nature des virus filtrables paru à la fin des années 1920, le pathologiste et naturaliste Arthur Edwin Boycott, alors Professeur de Pathologie à l'Université de Londres, affirme qu'il ne compte pas classer ceux-ci comme « vivant » ou « mort » : l'alternative (vivant/mort) n'épuise pas, dans le cas des virus filtrables,

l'ensemble des possibilités, et est donc une « question stupide » (Boycott 1929, p. 95). S'appuyant sur une hypothèse continuiste et moniste, où la réalité n'est pas divisée en vivant et mort et où les choses mortes et vivantes « se comportent souvent de la même manière » (*Ibid.*, p. 91), Boycott étudie alors ce que peut être la nature de ce « groupe intermédiaire » entre vivant et mort, en passant en revue différentes propriétés. Tout d'abord, leur taille, comprise entre 0,025 μm et 0,2 μm , fournit une première ambiguïté : très petite, elle « ne donne pas beaucoup d'espace et de possibilités à des actions vitales complexes » (*Ibid.*, p. 95). Pourtant les virus sont, comme l'indique leur propriété antigénique, en partie faits de protéines, sans lesquelles la vie ne peut exister. Ensuite, leur résistance à des agents chimiques variés rappelle parfois les enzymes tout en laissant ouverte la possibilité d'une ressemblance avec des spores bactériennes.

Mais c'est peut-être surtout une autre propriété, à savoir leur capacité de vie ou de multiplication « indépendante », qui rend les virus filtrables inclassables comme vivant ou mort et permet peut-être d'approcher au mieux leur singularité. Rappelant que leur multiplication au sein des cellules vivantes est avérée, Boycott affirme d'abord que « les virus ne sont certainement pas des enzymes » (*Ibid.*, p. 95). L'auteur ne semble pas considérer ici l'idée que l'autocatalyse puisse être une forme de multiplication équivalente à une reproduction vivante, ce pourquoi il exclut immédiatement l'hypothèse d'une enzyme. Mais notant alors, à l'inverse, que *hors de la cellule vivante*, les virus ne se multiplient pas, Boycott suggère qu'ils ne peuvent non plus être considérés comme des organismes vivants³⁸, à moins qu'on ne les considère comme des parasites intracellulaires obligatoires.

À ce stade de la réflexion, Boycott pourrait donc conclure que les virus sont vivants – parasites certes, mais vivants. Cependant, il met au contraire en évidence une autre difficulté : il n'est pas du tout sûr que les virus se multiplient à la manière des bactéries (parasites ou non), et l'on n'a « pas le droit de supposer que les

³⁸ « Le fait de se multiplier aux dépens de l'environnement est considéré par beaucoup d'entre nous comme le plus important des critères de la vie » (Boycott 1929, p. 96). Cependant, Boycott laisse ouverte la possibilité de considérer l'environnement intracellulaire comme un environnement à part entière. Dans ce cas, les virus seraient alors, relativement à leur multiplication, « vivants ».

particules qui sortent [de la cellule infectée] sont les descendants directs de ceux que nous y avons mis » (*Ibid.*, p. 96). L'hésitation née de cette incertitude sur le mode de multiplication des virus se renforce encore lorsque Boycott rappelle les doutes sur l'*origine* des virus : si l'on se réfère à des travaux comme ceux sur le virus de Rous ou le virus de l'herpès, qui semblent trouver leur origine au sein des cellules (malignes dans le premier cas, irritées dans le second), comment peut-on encore affirmer que les virus sont des « parasites » ? La notion de parasite suppose en effet une forme, certes minimale mais malgré tout existante, de vie « indépendante ». Un produit de la cellule peut-il avoir cette indépendance minimale ?

C'est ce que suggère Boycott : les virus pourraient avoir une « vie » plus ou moins indépendante de la cellule, certains virus parvenant à se transmettre d'individu en individu sans avoir besoin d'être constamment produits à nouveau par les cellules du nouvel individu, là où d'autres virus sont toujours produits par une cellule de l'hôte et ne peuvent se transmettre, sauf à de très rares exceptions, à un autre individu. Cette origine cellulaire des virus conduit alors l'auteur à penser qu'il pourrait exister au sein des cellules, comme l'avait supposé Béchamp par exemple, des « particules vitales élémentaires » (*Ibid.*, p. 98) – que Béchamp nomma « microzymes » – dont certaines pourraient peut-être avoir une existence indépendante (*Ibid.*, p. 98). Cette conception place donc les virus filtrables résolument dans un entre-deux : non seulement ils ne sont pas considérés comme bactériens ou protozoaires, mais en outre ils ne sont pas complètement « vivants » ni complètement « morts ». La conception de Boycott conclut ainsi sur un statut intermédiaire des virus, mais elle soulève surtout de nombreuses questions : en quoi la taille influe-t-elle sur la possibilité et la réalisation de propriétés vitales telle la multiplication ? La multiplication des virus a-t-elle quelque chose de commun avec la multiplication cellulaire ? Quels sont les liens entre l'origine des virus et leur nature, ou plutôt, en quoi l'origine des virus détermine-t-elle en partie leur nature ?

C'est en interrogeant également l'origine des virus, et la façon dont ils sont susceptibles de se multiplier, que Sir Henry Hallett Dale, pharmacologiste et physiologiste anglais, prend position sur la nature biologique des virus et la manière

dont ils peuvent être classés. En critiquant d'abord soigneusement chaque critère négatif utilisé pour identifier les virus en tant que classe³⁹, Dale en arrive à chaque fois à mettre en évidence une tension, qu'aucun critère négatif – invisibilité microscopique, filtrabilité, impossibilité de se multiplier en l'absence de cellules vivantes – ne peut résoudre et qu'il ne fait au contraire qu'exacerber (Dale 1931, pp. 599-601). Cette tension est celle qui existe *au sein* du groupe des virus, dans lequel il existe une grande variété de tailles. Or, la taille n'est pas anodine car c'est d'elle dont dépend en grande partie l'*organisation* d'une entité. Dale ouvre en effet son article sur une série de questions montrant l'importance de réfléchir, pour le pathologiste mais aussi pour le physiologiste, aux conditions de l'organisation au sein du vivant :

Quel est le degré minimum d'organisation que nous pouvons raisonnablement attribuer à un organisme vivant ? Quel est le plus petit espace au sein duquel nous pouvons en droit supposer qu'une organisation si minime puisse être contenue ? Est-ce que l'organisation, la différenciation et la séparation du milieu environnant par une membrane ayant des propriétés spéciales sont nécessaires pour que la matière puisse revêtir une quelconque forme de vie ? Ou est-il possible de concevoir un complexe matériel, conservant son caractère physiologique au cours d'une propagation infinie [...], bien qu'il ne soit pas organisé en unités mais uniformément dispersé dans un milieu aqueux ? (Dale 1931, p. 599)

Dale n'offre donc pas ici une vision arrêtée de ce que doit ou peut être l'organisation du vivant, mais s'interroge – comme on le fait encore aujourd'hui – sur

³⁹ Au sujet de la visibilité microscopique, Dale s'interroge notamment sur la légitimité qu'il y a à exclure un agent du groupe des virus du seul fait qu'il « devient visible » (Dale 1931, p. 600). Montrant que cela conduirait à exclure non seulement le virus de la pleuropneumonie, les Rickettsies, mais aussi les agents de l'ornithose, de la variole aviaire, de l'électromélie infectieuse (variole de la souris), de la vaccine et de la variole, il refuse de soumettre le groupe des virus à une « limitation artificielle et glissante de ce type » (*Ibid.*, p. 600). Parmi les « virus » mentionnés ici, les Rickettsies sont des bactéries parasites, le « virus » de l'ornithose est une bactérie également. En revanche, les autres maladies sont bien dues à des virus, mais de taille importante, d'où le fait qu'ils soient « devenus visibles ». Il est également possible, mais moins probable étant donné les nombreuses critiques faites à l'hypothèse que les inclusions soient le véritable virus, que Dale ait pensé que les « inclusions » visibles au microscope aient représenté le virus. Au sujet de la filtrabilité, Dale fait une critique de l'usage de la filtration mais note surtout que les résultats, en dépit de certaines contradictions, semblent indiquer une grande variété de taille parmi les virus, ce qui sera d'une grande importance pour la réflexion de Dale. Nous reviendrons sur le troisième critère négatif, « l'impossibilité à se propager soi-même en l'absence de cellules vivantes », dans le cours de notre analyse.

ses conditions de possibilité. Il semble en effet important, pour qu'une organisation puisse se mettre en place et se maintenir, qu'elle soit d'une certaine manière isolée de ce qui l'entoure ; et le fait de disposer d'un certain espace semble également essentiel si l'entité doit être organisée en différents composants fonctionnant ensemble. Ce sont précisément ces idées que Dale entend tester en examinant de plus près ce que sont les virus filtrables.

Le problème essentiel des virus comme classe est décrit par Dale comme étant celui de la taille. Si l'on admet les différentes mesures obtenues pour les différents virus, alors il faut conclure que les plus gros doivent être organisés, comme le sont d'autres microorganismes, mais que les plus petits sont *trop petits* pour être organisés (*Ibid.*, p. 601). Le problème est alors le suivant : les virus semblent constituer un groupe cohérent du fait de leur « comportement », mais la variété qui existe entre eux du point de vue de la taille semble rendre nécessaire de séparer les virus en au moins deux groupes : l'un comprenant des êtres organisés, le second des êtres inorganisés.

Dale se refuse à scinder ainsi le groupe des virus en deux, du fait des « propriétés » et du « comportement » qu'ils ont en commun. Même si l'auteur ne précise pas ce qu'il entend par là, il est possible qu'il désigne la capacité à se multiplier, à se transmettre, à résister à certains agents chimiques. Dale se trouve alors face au besoin de justifier du maintien de l'unité d'un groupe qui semble se partager entre le monde organisé et le monde inorganisé.

La justification qu'il adopte est fondée sur un principe de précaution : on ne sait pas quelle est la taille minimale permettant l'organisation. Si l'on admet qu'il est justifié de penser que les « gros » virus sont organisés – en s'appuyant sur les résultats de la microscopie et des études immunologiques notamment – et qu'il est tout autant justifié de penser que les « petits » virus sont inorganisés du fait de leur très petite taille, tout en voulant maintenir que ces entités très diverses forment *un seul groupe*, il faut chercher la ligne de démarcation à l'extérieur du groupe. Dale va chercher celle-ci dans une lacune possible de la connaissance : il remarque en effet que toutes les

connaissances obtenues sur les virus peuvent être biaisées, en ce qu'elles n'étudient le virus que *lors de sa transmission*.

Si nous essayons de former une estimation de la limite inférieure de taille compatible avec l'organisation, je pense que nous devons nous rappeler que les particules que nous mesurons par les filtres de porosité connue, ou par les photomicrographies, ne représentent pas forcément les organismes virus [*the virus organisms*] en condition végétative active. (*Ibid.*, p. 602)

Autrement dit, il est possible que les particules étudiées soient parfois une forme condensée et transitoire des virus, forme « adaptée pour préserver le virus lors de sa transmission aux cellules au sein desquelles il pourra retrouver une vie végétative » (*Ibid.*, p. 602). Ainsi, il est possible que même les virus d'apparence inorganisée puissent, dans certaines conditions, retrouver une forme végétative organisée.

La conception de Dale, probablement inspirée en partie de l'existence des spores bactériennes, accorde ainsi aux virus non seulement le statut d'êtres *organisés* – tout en soumettant cette organisation à certaines conditions – mais également une cohérence en tant que groupe d'êtres vivants distincts. Si Dale souligne à la fin de son article que la nature des virus reste encore en grande partie mystérieuse, il opte néanmoins en faveur de l'hypothèse qu'ils sont organisés (en condition végétative du moins).

Ce choix s'explique en grande partie par le fait que Dale rejette l'hypothèse d'une origine cellulaire des virus. Si le virus est produit par la cellule, comment se multiplie-t-il ? Examinant les hypothèses selon lesquelles le virus « contraint le métabolisme de la cellule à produire davantage de virus » (*Ibid.*, p. 601) et se référant notamment à Jules Bordet, dont nous présenterons les travaux, et à Boycott, l'auteur se montre réticent à croire que le métabolisme puisse ainsi être « perversi ».

Je ne trouve pas, pour ma part, aisé, sur la base de connaissances générales en biologie, d'accepter l'idée qu'une cellule puisse avoir son métabolisme ainsi immédiatement détourné pour produire l'agent de sa propre destruction, ou une stimulation anormale. (*Ibid.*, p. 601)

L'hypothèse du métabolisme pervers souffre de plusieurs difficultés : comment expliquer l'immunité produite envers un virus et les virus lui étant proches dans ces conditions ? Comment expliquer également « qu'un virus comme la rage puisse être exclu de manière permanente d'un pays s'il a ainsi une origine autogène » (*Ibid*, p. 601) ? Dale remarque également que l'hypothèse opposée, faisant des virus des « organismes microscopiques distincts », parvient à expliquer les mêmes phénomènes sans souffrir des mêmes difficultés. Encore une fois, la conception de la nature des virus est étroitement liée à celle de leur origine, celle-ci influant de manière forte sur la manière dont la multiplication des virus est décrite.

Au cours de trois premières décennies du 20^e siècle, ce qui change ne semble pas être le fait de penser les virus entre deux pôles, le microorganisme et la substance inorganisée. Ce qui change, ce sont les questions posées, et la manière de les poser. Les critères négatifs pour classer les virus ensemble sont maintenus *par défaut* mais ils sont presque constamment critiqués pour rechercher des propriétés biologiques pouvant fonder de manière cohérente une classe des virus. C'est dans cet espoir de trouver des propriétés biologiques que des caractéristiques physiques et techniques, comme la taille et l'impossibilité de croître hors des cellules vivantes, sont interrogées de manière nouvelle pour déterminer *en quoi et comment elles pourraient être liées à des propriétés biologiques*. Si la taille est ainsi mise en relation avec des propriétés de pathogénicité, de contagiosité (Wolbach), d'organisation (Dale), l'impossibilité de croître en milieu artificiel est souvent associée à un parasitisme (intracellulaire) obligatoire. Cependant, il semble qu'en particulier sur ce dernier point, aucun accord ne se dégage au sein des microbiologistes à la fin des années 1920. Même au début des années 1930, si pour certains, cette dépendance par rapport à la cellule vivante est ce qui caractérise le mieux les virus en tant que classe (par exemple Ledingham 1935 ; Wilkinson 1977, p. 59), d'autres microbiologistes, tels Frank Macfarlane Burnet et Christopher Andrewes en 1933, expriment un sentiment partagé par de nombreux

chercheurs en affirmant que les virus devraient, un jour, pouvoir être cultivés en milieu artificiel.⁴⁰

Dans le premier moment de ce chapitre 2, la nature des virus a été discutée essentiellement dans la perspective de leur classification. Le second moment du chapitre poursuit la discussion de la nature des virus, mais en la présentant dans le contexte des recherches sur le fonctionnement, la nature et l'origine de la vie. En particulier, nous montrerons comment ces recherches ont permis de soulever la question de l'origine des virus.

2.2. ORIGINES DE LA VIE, ORIGINES DES VIRUS

2.2.1. Approches du fonctionnement et de l'origine du vivant au sein de la théorie colloïdale

*La théorie colloïdale et le contexte de son développement*⁴¹

La théorie colloïdale, également appelée biologie ou chimie colloïdale, désigne dans les trois premières décennies du 20^e siècle un ensemble – hétérogène – de recherches visant à décrire et comprendre la nature et le comportement des entités biochimiques se situant « entre » la simple molécule et la cellule.⁴² Ces recherches se sont souvent

⁴⁰ « L'histoire de la bactériologie et l'existence des micro-organismes de la pleuropneumonie et l'agalactie, qui ont des similarités avec les virus et néanmoins peuvent être cultivés en milieu artificiel, suggèrent la possibilité que davantage d'information en provenance des domaines de la physiologie et du métabolisme cellulaire pourrait rendre possible la composition d'un milieu artificiel permettant la croissance et la reproduction d'au moins certains virus » (Burnet & Andrewes 1933, p. 162)

⁴¹ Sur la théorie colloïdale, on pourra notamment consulter les premiers chapitres du livre de Claude Debru (1983), et en particulier le chapitre 2.

⁴² Il existe une certaine continuité entre la théorie protoplasmique et la théorie colloïdale, notamment par leur intérêt pour les structures infra-cellulaires et par l'attention portée au problème du rapport entre structure et fonction biologique (voir Morgan 1986 & 1990 ; et aussi Kohler 1975). Cependant, la théorie colloïdale prend davantage pour objet les molécules (et leur agrégation), là où la théorie protoplasmique étudiait les propriétés d'un fluide intracellulaire – ou d'une « molécule géante » – qui restait largement indéterminé (le concept de molécule géante a été proposé par le physiologiste anglais John Scott Burdon-Sanderson ; voir Morgan 1990, pp. 142-143).

données comme objectif de découvrir dans cet intervalle la spécificité du vivant, ses lois propres ; mais la théorie colloïdale ne se réduisait pas à l'étude du vivant et incluait l'étude du comportement de substances inorganiques comme les métaux par exemple. C'est d'ailleurs un trait caractéristique de la théorie colloïdale que de chercher à lier le biologique au physique et au chimique – notamment en expliquant les fonctions biologiques par des concepts et outils provenant de la chimie et de la physique – sans pour autant chercher systématiquement à *réduire* les phénomènes et concepts biologiques au niveau (de réalité et d'explication) physico-chimique.⁴³

Si la théorie colloïdale se construit dans les années 1900, la description des « colloïdes » est cependant plus ancienne et remonte au début des années 1860.⁴⁴ Travaillant sur la diffusion des liquides, Thomas Graham distingue, à l'aide d'un osmomètre, deux états liquides distincts du point de vue de leur diffusion.

« Les cristalloïdes » diffusent rapidement au travers d'une membrane alors que d'autres solutions chimiques – gélatine, acide silicique, alumine, albumen et autres ne font pas de même. Graham suggéra que l'absence [le faible taux] de diffusion de ces sols résultait de la taille importante de leurs unités. Il était probable, affirma-t-il, qu'il s'agisse de molécules conjuguées, tenues ensemble par une attraction cohésive. (Morgan 1990, p. 146)

De ces travaux naît ainsi une première définition des colloïdes :

⁴³ Robert Kohler, décrivant la différence de succès, des années 1900 aux années 1920s, de la théorie colloïdale et de la théorie des enzymes – sur laquelle nous reviendrons – propose d'expliquer cette différence par un aspect ambigu des recherches colloïdales quant aux rapports entre biologie d'une part, et physique et chimie d'autre part. « D'un côté, la théorie colloïdale apparaissait rigoureusement physico-chimique, s'appuyant considérablement sur la physique moléculaire. Sa rigueur 'scientifique' était l'une des principales raisons pour lesquelles ceux ayant un penchant réductionniste la préféraient à la notion plus vaguement biologique d'enzyme. D'un autre côté, certains chimistes colloïdaux notaient que les propriétés des surfaces colloïdales semblaient assez différentes de celles de la matière ordinaire. Ceux ayant un penchant biologique voyaient dans ces 'nouvelles lois de la nature' une explication générale des propriétés spéciales de la 'matière vivante' » (Kohler 1975, pp. 290-291). On peut cependant nuancer l'opposition faite ici entre « théorie colloïdale » et « théorie des enzymes », car certains chercheurs essayaient de décrire la composition et le comportement des enzymes en ayant une approche « colloïdale ».

⁴⁴ Le terme colloïde a été utilisé pour la première fois en 1836 pour désigner un état pathologique s'apparentant à de la colle (Morgan 1990, p. 146, note 46). En 1854, Francesco Selmi a décrit des « pseudo-solutions » (de chlorure d'argent ou d'amidon par exemple) préparant l'étude des colloïdes (Deichmann 2007, p. 106). En 1857, Michael Faraday avait préparé de l'or colloïdal ; cependant, comme le souligne Neil Morgan, le premier traitement systématique des colloïdes est dû à Thomas Graham en 1861 (Morgan 1990, p. 146).

on propose de désigner les substances de ce type par le terme colloïdes (du grec *colla*, colle), et d'appeler cette forme particulière d'agrégat l'état colloïdal de la matière. (Graham 1861, *cit. in* Morgan 1990, p. 146)

A la même époque, les travaux de Carl Nägeli conduisaient également à distinguer un état cristallin d'un état colloïdal, auxquels étaient associés deux niveaux de groupement de la matière : un groupement moléculaire (association d'atomes) et un groupement « micellaire » (association de molécules). « Agrégats micellaires » ou « micelles [colloïdales] » devinrent alors des expressions synonymes d' « agrégats colloïdaux ».

Jusqu'en 1900 environ, les colloïdes restent un « sujet ésotérique » (Deichmann 2007, p. 106), mais à partir des années 1900⁴⁵, les travaux de théorie colloïdale se multiplient et cherchent à caractériser cet *état* de la matière, état d'agrégation qui lui conférerait des propriétés particulières. *Etat* s'oppose ici à *organisation*, *structure* et *composition* : pour les tenants de la théorie colloïdale, les colloïdes ne sont pas des entités ayant une individualité chimique et physique déterminée : ils désignent plutôt des agrégats moléculaires dont la composition peut varier et dont l'état – agrégé – est associé à des propriétés physiques, chimiques et dans certains cas biologiques. Le comportement des colloïdes, caractérisé par la non-diffusion, une haute viscosité et une incapacité à cristalliser, était ainsi associé au non respect de certaines lois chimiques s'appliquant aux solutions, comme par exemple la loi des proportions définies (ou « constantes ») et multiples entre éléments⁴⁶ ou la loi d'action de masse⁴⁷

⁴⁵ Le développement de la théorie colloïdale est fortement lié à l'examen de la possibilité ou impossibilité de molécules de grande taille, examen qui devient particulièrement problématique dans les années 1900 : « ce qui est clair, c'est qu'à partir du moment où Fischer et Hofmeister ont formulé la théorie des polypeptides au sujet de la structure des protéines en 1902, le problème posé par ces larges molécules devint incontournable [*acute*] » (Olby 1970, p. 170 ; voir également le chapitre 3 de cette thèse).

⁴⁶ La loi des proportions définies, associée et précisée par la loi des proportions multiples (élaborée par John Dalton au début du 19^e siècle), constitue la base de la stœchiométrie en chimie. La loi des proportions définies affirme que le rapport entre les masses des éléments d'un composé chimique donné est constant quelle que soit la quantité du composé chimique considérée. Par exemple, le rapport entre la masse d'hydrogène et la masse d'oxygène entrant dans la composition de l'eau (H₂O) reste constant (de 1 pour 8) quelle que soit la masse d'eau considérée. En outre, la loi des proportions multiples stipule que, si deux éléments peuvent se combiner en donnant plusieurs substances différentes (par exemple l'oxygène et l'azote peuvent donner les substances NO, N₂O, NO₂, N₂O₃ et N₂O₅), les rapports des masses du premier élément lorsqu'il est lié à une masse constante de l'autre

(voir notamment Deichmann 2007). Du point de vue physique, les colloïdes devaient posséder, du fait de leur charge électrique et de l'orientation de leurs atomes et molécules au sein de champs de forces, des propriétés de surface telles l'adsorption. Biologiquement, l'état colloïdal, outre qu'il était associé au phénomène de catalyse (phénomène chimique conçu comme ayant une importance particulière dans le vivant), devait permettre de préciser les rapports entre structure et fonction biologique (Morgan 1990).

Qu'un tel état existe n'était cependant pas admis par tous les chercheurs : certains soutenaient au contraire l'existence de *macromolécules*⁴⁸, c'est-à-dire de molécules de grande taille (et non de simples agrégats de molécules de petite taille) ayant une identité chimique et physique déterminée. Ces macromolécules devraient alors leurs propriétés, non à leur état mais à leur organisation, taille, composition et structure. À l'inverse, la notion d'état colloïdal allait bien avec la théorie protoplasmique, comme le montre Claude Debru (1983) : cet état était en effet associé à l'idée d'agrégats moléculaires de composition instable, avec des radicaux libres, instabilité qui pouvait rappeler l'instabilité et la complexité du protoplasme.

Comme le souligne Robert Olby (1970), l'un des éléments-clé de cette opposition entre macromolécule et colloïde résidait dans le fait de reconnaître ou non, en plus des liaisons fortes (covalentes) reliant les atomes au sein des molécules et décrites par le chimiste August Kékulé dans le second 19^e siècle, des liaisons « partielles » ou « secondaires », telles qu'elles avaient pu être suggérées par Alfred Werner en 1891 (voir Bernal 2006, p. 871) : ces liaisons, possibles grâce à une affinité ou des forces

élément ont entre eux des rapports de nombres entiers. Par exemple, pour une masse constante d'azote (par exemple dans les composés NO et NO₂), les rapports des masses d'oxygène sont dans des rapports de nombres entiers (dans l'exemple, la proportion d'oxygène dans NO₂ est le double de ce qu'elle est dans NO) (Source : *Wikipédia*, « Loi des proportions définies »).

⁴⁷ La loi d'action de masse, exposée peu après le milieu du 19^e siècle, précise les conditions de l'équilibre chimique et se rattache également à la stœchiométrie. Plus précisément, elle affirme que, dans un système soumis à une réaction chimique ayant atteint l'équilibre, les concentrations des réactifs de départ et des produits formés sont reliées par une expression dont la valeur est constante à une température donnée.

⁴⁸ Le terme « macromolécule » (*Makromolekule*) est proposé en 1922 par le chimiste allemand Hermann Staudinger, mais déjà au 19^e siècle, des chimistes tels Kékulé avaient supposé l'existence de molécules de grande taille (Olby 1970, p. 169).

résiduelles dans l'atome après la formation des liaisons fortes ou primaires, permettraient aux molécules de s'agréger et de former des colloïdes.⁴⁹ L'opposition entre une perspective « chimique ou moléculaire » et l'hypothèse « agrégative » ou « colloïdale » recouvrait aussi des traditions de recherche favorisant respectivement le recours aux méthodes de la chimie organique et structurale classique (isolement, cristallisation, analyse) ou le recours à des méthodes davantage physiques (Bernal 2006, pp. 870-871).

Théorie colloïdale et spécificité du vivant

Ce qui nous intéresse ici en particulier, ce sont les hypothèses qui ont pu être formulées, dans le cadre de la théorie colloïdale, sur le fonctionnement et l'origine du vivant ; et la manière dont les virus interviennent dans celles-ci. Il est important de préciser que ces hypothèses ne peuvent être, sauf exception, qualifiées de vitalistes au sens fort (postulant une différence de nature et de lois entre phénomènes vitaux et phénomènes non vitaux), en dépit de l'ambiguïté du rapport de la théorie colloïdale à la chimie et la physique (voir la note 42 de ce chapitre ; Kohler 1975). Si les défenseurs de la théorie colloïdale ont largement soutenu que 1°) cette théorie était plus à même d'étudier la spécificité du vivant que la chimie organique classique, et que 2°) les fonctions vitales étaient intimement liées à l'état colloïdal de la matière, ils ne sont que très peu à avoir soutenu une troisième affirmation 3°), de type vitaliste, selon laquelle les forces à l'œuvre dans le vivant seraient d'une nature entièrement

⁴⁹ Nous ne pouvons entrer ici dans le détail de la controverse (voir Olby 1970, Kohler 1975, Morgan 1990, Bernal 2006, Deichmann 2007). Sa résolution a nécessité un ensemble de techniques et l'interprétation correcte de leurs résultats – cristallographie aux rayons X, ultracentrifugation, chromatographie, etc. - et l'élaboration d'un arsenal théorique – découverte du point isoélectrique, élaboration du concept de pH, etc. A la fin des années 1920 et au début des années 1930, l'existence de macromolécules est reconnue, et la théorie colloïdale largement discréditée en dépit de ses nombreuses contributions à l'étude des macromolécules et du fonctionnement intracellulaire. Le concept de macromolécule s'est stabilisé au point que « des recherches ultérieures montrant que de nombreuses macromolécules incluaient des sous-unités reliées par des liaisons non-covalentes n'ont pas mis en péril la notion de molécules individuelles de grande taille et possédant des structures chimiques et physiques bien définies » (Deichmann 2007, p. 107).

différente de celles agissant dans la matière en général. Neil Morgan illustre ce point en s'appuyant sur les travaux du chimiste colloïdal Jacques Loeb qui, tout en défendant l'indissociabilité entre phénomènes vitaux et comportement colloïdal, a néanmoins rattaché, dès les années 1920, les propriétés des colloïdes – viscosité, potentiel électrique, etc. – au cadre classique de l'étude chimique des solutions (Morgan 1990, pp. 146-147).

En 1928 paraît, sous la direction du chimiste Jerome Alexander, le deuxième volume d'un ouvrage de synthèse et de recherche en chimie colloïdale intitulé *Colloid Chemistry, Theoretical and applied* (Alexander 1928). Ce deuxième volume, consacré à la biologie et à la médecine, s'ouvre par un chapitre écrit par Jerome Alexander lui-même et le généticien Calvin Bridges. Intitulé « Quelques aspects physico-chimiques de la vie, de la mutation et de l'évolution », ce premier chapitre réaffirme d'abord l'importance de la chimie colloïdale et de son étude des surfaces – de cristaux ou de colloïdes – pour l'étude du vivant : l'orientation des atomes ou des molécules au sein de la particule étudiée crée des « champs de forces dirigés » (Alexander & Bridges 1928a, p. 12), qui permettent d'expliquer la *spécificité* de la surface, c'est-à-dire sa capacité à sélectionner les particules matérielles qui y adhéreront et à orienter leur positionnement. Or, l'activité *catalytique* d'une particule dépend hautement, insistent les auteurs, de cette spécificité de surface. Dès lors, si la vie repose fortement sur cette activité catalytique (comme les auteurs le montrent ensuite en s'appuyant sur les travaux de Leonard Thompson Troland, sur lesquels nous reviendrons), alors la vie dépend des propriétés physico-chimiques des particules (et de leurs surfaces) impliquées dans son fonctionnement.⁵⁰

Partant alors de l'hypothèse de Troland – celle d'une « théorie enzymatique de la vie comme hypothèse biologique générale » (Troland 1917, p. 326 ; *in* Alexander & Bridges 1928a, p. 19), les auteurs tentent de définir ce que serait l'unité fondamentale

⁵⁰ « Puisque l'activité des catalyseurs, enzymes incluses, semble déterminée par l'orientation de leurs molécules de surface, et puisque, comme nous le verrons ensuite, la vie implique de nombreuses catalyses, il est tout à fait possible que le maintien de la vie dépende de certaines orientations, et que la mort puisse suivre une modification de l'orientation de surface à la suite d'un changement de milieu, l'action de rayons X, de la chaleur, de la lumière ultraviolette, etc., ou simplement des réorientations associées au vieillissement » (Alexander & Bridges 1928a, p. 14).

(« première ») du vivant. Devrait être appelée « vivante » une particule capable à la fois de « catalyse continue » (analyse et synthèse de composés ; **figure 1**) et de « catalyse reproductive » (formation d'un groupe de particules qui, condensé, est une réplique exacte du catalyseur ; **figure 2**) : « nous aurions donc, si les conditions extérieures sont favorables, une particule catalytique se perpétuant et se dupliquant, que nous devrions considérer *vivante* » (Alexander & Bridges 1928, p. 17).

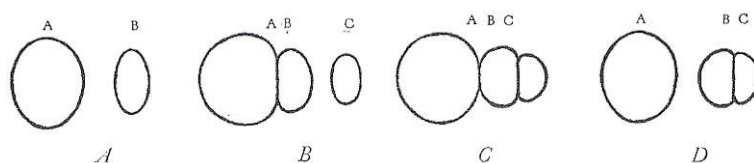


Figure 1. Déroulement d'une catalyse « continue » (Alexander & Bridges 1928a, p. 16). Au cours des étapes *A*, *B*, *C* et *D*, le catalyseur *A* fait la synthèse des réactifs *B* et *C* pour créer le produit *BC*.

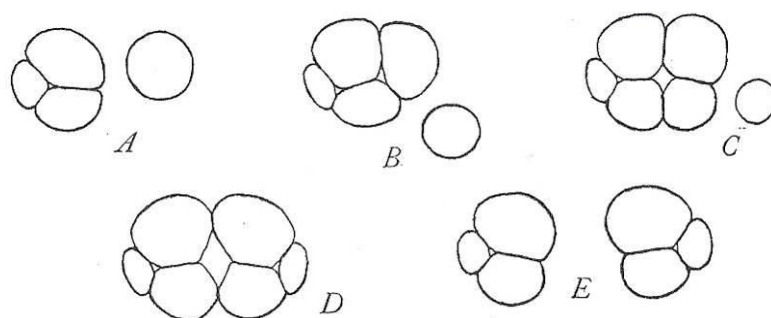


Figure 2. Déroulement d'une catalyse « reproductive » ou « autocatalyse » (Alexander & Bridges 1928a, p. 16). Par accréation de nouvelles molécules à sa surface (étapes *A*, *B* et *C*), et condensation du nouveau groupe de molécules (étape *D*), le catalyseur *A* synthétise un composé identique à lui-même.

L'un des problèmes concernant cette définition de l'unité vivante est celui de la reproduction : a-t-on affaire à une véritable reproduction ou à une simple production *de novo* ? En effet, traditionnellement, la reproduction est associée à une forme bien particulière de croissance, « l'intussusception », où « la nouvelle matière est mélangée à la matière de la masse en croissance et tend à la distendre ou à la gonfler » (*ibid.*,

p. 18).⁵¹ Or, dans le phénomène d'autocatalyse, il semble qu'on ait bien plutôt affaire à une croissance par « accréation », où la particule croît du fait de l'addition de molécules ou autres particules à sa surface, et à sa surface uniquement. Les auteurs reconnaissent ce fait, mais n'en déduisent pas pour autant que l'on n'a pas affaire, dans le cas d'une particule autocatalytique, à une vraie reproduction. Selon eux, l'intussusception et l'accréation sont en réalité de même nature, puisque la première repose sur la seconde – peut être « résolue en croissance par accréation » (*Ibid.*, p. 18) : c'est parce qu'il y a accréation *au sein* d'une particule que celle-ci se distend et finit par se diviser.⁵² Autrement dit, l'intussusception est une forme d'accréation se produisant à l'intérieur de la particule considérée. Ayant posé cela, les auteurs concluent qu'une particule autocatalytique posséderait bien le critère essentiel à la vie : la reproduction, marquée par une expansion suivie d'une subdivision, et entraînant une continuité dans l'espace et le temps (*Ibid.*, p. 25).

Le problème est alors de déterminer si une telle particule existe, ou du moins ce qui, parmi les entités biologiques et chimiques connues, est le plus susceptible de s'en rapprocher. Si Alexander et Bridges reconnaissent volontiers qu'aucune particule autocatalytique *libre* n'a été identifiée ou fabriquée en laboratoire, ils insistent cependant sur le fait que ces particules

existent en nombre incalculable dans les organismes vivants, et constituent probablement les unités vitales de base de toutes les structures biologiques. Notre connaissance présente indique que des unités biologiques approchant ce degré de simplicité sont présentes au sein des bactériophages, au sein de certains virus ultrafiltrables, au sein des gènes ou des éléments génétiques. (*Ibid.*, p. 17)

Deux remarques sont importantes ici. D'une part, les auteurs n'identifient ces unités vivantes à aucun (micro-) organisme connu, et aucun virus ou bactériophage :

⁵¹ On définit aujourd'hui l'intussusception par la croissance liée à l'assimilation, par un organisme, d'éléments nutritifs provenant du milieu extérieur.

⁵² La division cellulaire est un phénomène bien connu dans les années 1920, et ce depuis les années 1830-1850 (voir Conklin 1940).

ces unités sont « au sein » des virus ou organismes.⁵³ D'autre part, cette approche peut être qualifiée de « micromériste », au sens où elle se rattache à une « ancienne conception de la cellule comme assemblage ou colonie d'organismes élémentaires ou d'unités vitales primaires » (Wilson 1923, *cit. in* Summers 1999, p. 102). Comme le souligne William Summers, cette conception, bien qu'ancienne, n'est pas jugée impossible par l'ensemble des biologistes, du moins dans les années 1920. Le généticien et zoologiste Edmund Beecher Wilson écrivait ainsi en 1923 :

peut-être en est-il ainsi – et peut-être que non – et je ne suis pas non plus capable de voir en quoi les possibilités considérées ici [celles de la réplication de granules variées au sein du protoplasme] sont en aucune manière en disharmonie avec la conception de la cellule comme système colloïdal. (Wilson 1923, *cit. in* Summers 1999, p. 103).

On pourrait même ajouter que la théorie colloïdale a sans doute créé un cadre favorable à la formulation d'hypothèses microméristes, en cherchant à expliquer le complexe par le simple, le composé par l'unité : « Tout changement chimique, physique, biologique ou physiologique est une conséquence des modifications de particules matérielles » (Alexander 1928, Préface, p. 1).

Qu'est-ce qui, dès lors, pourrait correspondre à cette unité vivante, cette particule autocatalytique, dans les organismes, microorganismes et virus ultrafiltrables ? Après avoir examiné le cas des gènes, dont la reproduction se ferait par autocatalyse spécifique (la spécificité du locus contraint à reproduire le même gène au même locus ; Alexander & Bridges 1928a, p. 46), et plus rapidement le cas des « genèles » [*genels*] qui désignent les éléments ou composants du gène, les auteurs, sans trancher, en viennent à fixer une ligne de démarcation entre le vivant et le non-vivant qui

⁵³ Notre interprétation du chapitre d'Alexander et Bridges diffère ici fortement de celle qu'en a donnée Scott Podolsky en 1996. Selon Podolsky, Alexander et Bridges *identifient* les particules autocatalytiques aux bactériophages, virus et gènes : « "Existe-t-il une telle particule catalytique, auto-répliquative et relativement simple ?" ; leur réponse, bien sûr, était affirmative. Les bactériophages, les virus et les gènes correspondaient tous à cette définition pour eux, car chacune de ces entités particulières possédait la complexité de surface requise pour réaliser à la fois une hétéro- et une autocatalyse » (Podolsky 1996, p. 90). Ceci fait donc des virus les « représentants contemporains des premières molécules vivantes, les 'moléculobiontes' » (*Ibid.*, p. 91). Nous maintenons que les auteurs n'identifiaient pas les virus à ces particules simples, mais pensaient pouvoir trouver ces particules *dans* les virus.

correspond à celle qui sépare molécules et atomes. Ils peuvent alors fonder le concept de « génétomolécules » qui désignent les molécules capables d'autocatalyse et pouvant être considérées comme unités vitales (vivantes). Toutes les molécules ne sont donc pas vivantes, mais le vivant fondamental, l'unité vitale, est une molécule.⁵⁴ Ainsi, il est possible que les gènes soient des génétomolécules, ou que les gènes, s'ils sont unimoléculaires, le soient. Alexander et Bridges franchissent ici un pas que peu de chercheurs colloïdaux franchissaient à l'époque : la vie pourrait être une propriété des molécules (individuelles). Comme nous le verrons, de nombreux chercheurs plaçaient la vie non dans les molécules mais dans les *agrégats* moléculaires (colloïdaux).

Tout en reconnaissant que l'existence des génétomolécules reste encore largement théorique, les auteurs proposent néanmoins, sur cette base, une classification des êtres vivants ou « biontes » (Alexander & Bridges 1928a, p. 24), où « l'hypothétique bionte le plus simple est d'ordre moléculaire » (*Ibid.*, p. 52). Les « Moléculobiontes » constituent ainsi la limite des biontes connus, et sont à distinguer [**Figure 3**] des Ultrabiontes (bactériophages, virus filtrables), des Bacteriobiontes (microorganismes, noyaux cellulaires libres ?), des Cytobiontes ou Protobiontes (simples cellules avec noyau et cytoplasme), et enfin des Métabiontes (animaux, plantes).

⁵⁴ « Aucune molécule ne devrait être considérée comme une sous-unité vitale au sein d'un agrégat supérieur, à moins qu'elle ne satisfasse la condition limite de synthèse autocatalytique, mais à l'inverse, la propriété d'autocatalyse ne présage pas de la vie au sein d'un agrégat supérieur » (Alexander & Bridges 1928a, p. 51)

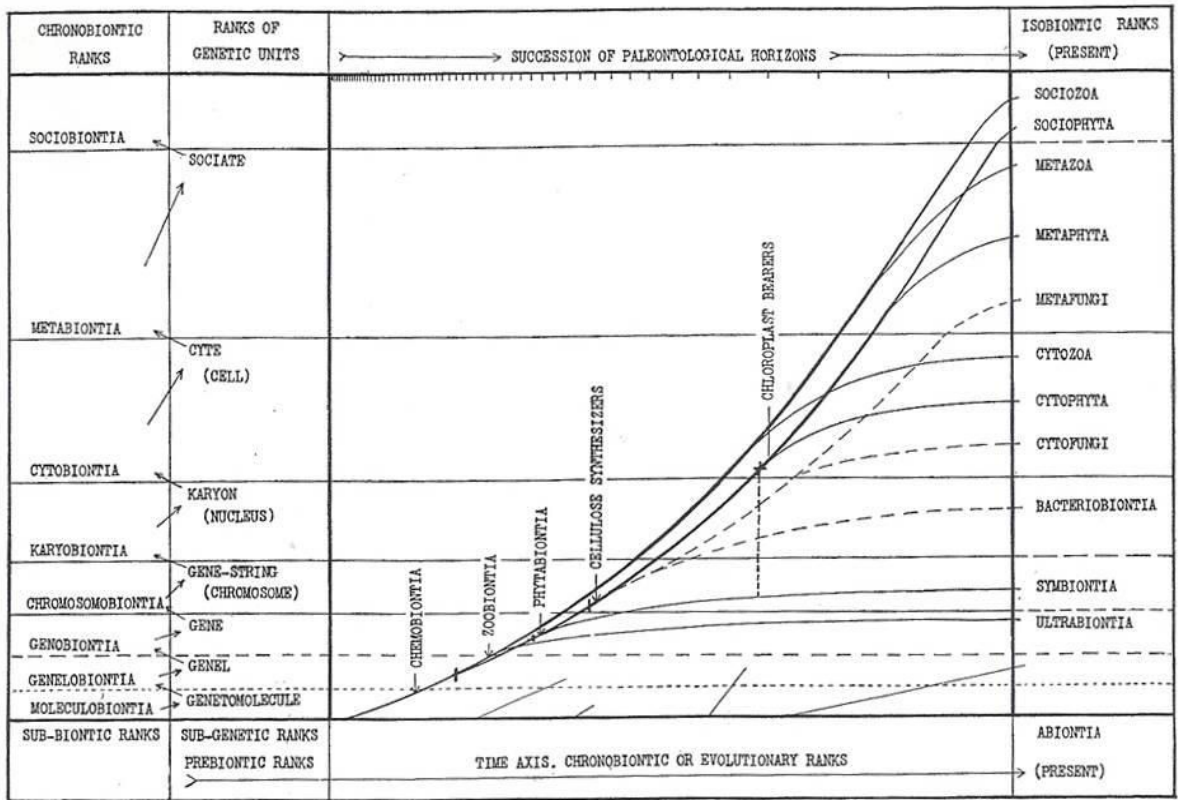


Figure 3. Diagramme des rangs d'unités vivantes (Alexander & Bridges 1928a, p. 56). « Rangs », ne préjugant pas des liens de parenté ou des trajectoires évolutives, est à ne pas confondre avec « lignées » (*Ibid.*, p. 54)

Virus filtrables et théorie colloïdale

Dans le même volume, le biologiste Charles E. Simon, Conférencier Résident à l'Ecole d'Hygiène et de Santé Publique de la John Hopkins University (Baltimore, Maryland), présente, au sein du chapitre 27 « Les Virus filtrables », une autre manière d'appréhender la spécificité du vivant à l'aide de la théorie colloïdale. Le propos de Simon se distingue notamment de celui d'Alexander et Bridges par son refus d'accorder aux molécules individuelles le statut d'être vivant. Au contraire, la reproduction et la croissance, et donc la vie, selon Simon, ne peuvent pas être des propriétés présentes dans les molécules, mais dans les associations de molécules (les colloïdes).

Alors que nous pourrions théoriquement imaginer la reproduction d'un virus animé *si celui-ci est composé de plusieurs molécules*, l'idée de molécules vivantes se divisant et croissant serait inacceptable, sauf à abandonner la définition de ce qu'est une molécule. (Simon 1928, pp. 529-530. Je souligne)

C'est sur cette base que Simon examine alors en détail le cas des virus, en cherchant à déterminer s'ils sont vivants (« animés ») ou non.

L'auteur rappelle d'abord, sans argumenter, que les virus filtrables « ne sont clairement pas des bactéries, ni des protozoaires dans le sens généralement accepté de ces mots » (*Ibid.*, p. 525). La question se pose alors de savoir s'ils peuvent néanmoins être qualifiés de vivants, c'est-à-dire s'ils pourraient représenter « les formes les plus simples de matière vivante », ou encore des « ultra-protistes » (*Ibid.*, p. 527). De tels ultra-protistes sont pour Simon tout à fait concevables, puisque « le fossé évidemment large entre l'animé et l'inanimé devrait être occupé par des formes de vie encore plus simples que celles qui sont maintenant familières aux biologistes » (*Ibid.*, p. 527).

Le raisonnement de Simon suit alors deux étapes, la première étudiant la possibilité d'une *reproduction* chez les virus filtrables, la seconde cherchant à déterminer si leur taille peut constituer un argument suffisant contre leur nature animée. S'il est vrai que

la persistance de l'effet pathogène lors d'inoculations en série semble indiquer une *reproduction* du virus filtrable, on peut néanmoins se demander s'il y a là une reproduction

dans le sens ordinairement accepté de ce terme, ou si une telle augmentation en quantité ne pourrait pas être expliquée par une nouvelle formation non *ex eo ipso* mais en tant que partie des tissus de l'hôte à partir de matériel fourni par l'hôte. (*Ibid.*, p. 527)

Faisant référence notamment aux débats sur la bactériophagie, lyse bactérienne dont l'origine, très discutée alors (voir section 2.2.3), pourrait être un virus animé ou un agent inanimé produit par la bactérie elle-même, Simon ne tranche pas entre ces deux possibilités, son propos n'étant point de clore le débat mais d'en montrer l'existence. Car ce qu'il conclut, lors de cette première étape du raisonnement, c'est que la capacité à produire la maladie en série ne saurait constituer une preuve simple et immédiate d'une véritable *reproduction* de l'entité infectieuse, et donc de la nature animée des virus filtrables.

Après cette conclusion réservée, Simon se penche sur la taille des virus filtrables. De l'ordre du nanomètre, cette taille pourrait sembler *a priori* incompatible avec la vie – les processus nutritifs que celle-ci implique et la structure organisée nécessaire pour supporter ces processus. Ceci semble confirmé par les calculs, certes « hypothétiques » (*Ibid.*, p. 529), de certains chercheurs, visant à déterminer le nombre de protéines qui pourraient être contenues au sein d'une particule de 50 nm de diamètre. Si ces calculs sont proches de la réalité, une telle particule ne pourrait contenir qu'environ un millier de molécules protéiques : « de telles dimensions seraient difficiles à réconcilier avec une structure cellulaire organisée classique » (*Ibid.*, p. 529). Cependant, Simon n'en conclut pas pour autant que la taille des virus filtrables est un obstacle à leur nature animée, car il remet justement en question l'idée selon laquelle la cellule, et sa grande taille, sont la plus petite forme de vie possible.

La cellule avec noyau n'est plus reconnue par les biologistes comme étant la plus petite unité de matière vivante, puisque des produits différenciés tels les

chromosomes, les centrioles et les trophoblastes⁵⁵ ont été découverts, produits qui possèdent les attributs essentiels de la matière vivante et qui apparaissent, jusqu'à un certain degré, fonctionnellement indépendants. (*Ibid.*, p. 529)

La théorie colloïdale joue ici un rôle essentiel en offrant une alternative possible à une conception strictement cellulaire de la vie, où la cellule est le plus petit être vivant ou la plus petite unité vitale fonctionnelle possible. Simon suppose ainsi qu'une forme de vie non cellulaire est possible, qui posséderait les « attributs essentiels de la matière vivante » (division, reproduction, nutrition, croissance) même si c'est avec un degré moindre d'indépendance que celui observé dans les cellules. L'auteur reste ici assez vague tant sur la liste précise des attributs du vivant, que sur cette notion, délicate, d'« indépendance » : son objet n'est, encore une fois, pas de clore une discussion mais de mettre au clair ce qui est *possible*.

À ce stade de la réflexion, Simon a exposé deux conclusions provisoires et opposées. La reproduction en série d'une infection par virus filtrable *n'est pas* un argument suffisant ou nécessaire pour conclure à la nature animée du virus ; la taille très petite des virus *n'est pas* une preuve de leur nature inanimée. Si l'état de la connaissance sur les virus filtrables, encore très parcellaire, ne permet pas de conclure en faveur d'une nature animée ou inanimée, y a-t-il des raisons de préférer une hypothèse à une autre ?

La fin du chapitre prend justement position sur la nature des virus en faisant appel à un argument biologique (impliquant la relation virus-hôte) et pragmatique (simplicité de l'explication). Comment rendre compte du fait que certains virus filtrables soient capables d'infecter des hôtes différents et de produire en chaque espèce-hôte des lésions si particulières ? En d'autres termes, comment expliquer une faible spécificité du virus envers ses hôtes (lui permettant d'infecter des hôtes très différents) et une forte spécificité des lésions (épithéliales chez un hôte, cornéennes chez un autre, ex.) ? Ce que semble sous-entendre Simon ici, c'est qu'un agent inanimé aurait tendance à reproduire les mêmes lésions chez différents hôtes. Dès lors, l'hypothèse d'un agent

⁵⁵ « Trophoblaste » correspond aujourd'hui à la couche cellulaire qui limite l'œuf fécondé. Il n'est pas évident de déterminer à quoi faisait référence ce terme dans le contexte où écrit Simon. Cependant, l'auteur semble ici désigner une formation non cellulaire.

animé, capable de *s'adapter* à ses hôtes, semble s'imposer : capable d'évoluer et de s'adapter, un virus animé pourrait produire des effets très différents en fonction de la sélection intra-hôte qui a été opérée. L'hypothèse d'une nature animée des virus est donc plus simple ici.

Expliquer une telle combinaison de propriétés sur la base de l'adaptation d'un organisme vivant serait simple, mais faire porter à un agent inanimé de telles caractéristiques serait à peine justifiable. (*Ibid.*, p. 532)

Le raisonnement de Simon fait ainsi intervenir différents niveaux d'analyse. La théorie colloïdale intervient dans les arguments non de manière décisive mais pour mettre en évidence une alternative raisonnable à la conception cellulaire du vivant : si les virus sont constitués de plusieurs molécules, alors ils pourraient être porteurs, comme semblent l'être les chromosomes, des attributs essentiels du vivant. Mais c'est en élargissant le cadre de la réflexion et en prenant en compte une dimension davantage écologique, où les virus filtrables sont examinés non dans le seul rapport à la cellule infectée mais à l'ensemble de leur environnement (leurs hôtes potentiels), que Simon sort d'une position jusqu'alors prudente et agnostique pour préférer une hypothèse : il est plus probable que les virus filtrables soient des organismes vivants. C'est donc non en raison de leurs caractéristiques intrinsèques que ceux-ci doivent d'abord être conçus comme vivants, mais parce qu'ils sont capables d'adaptation spécifique à différents hôtes.

Si la théorie colloïdale offre un ensemble de méthodes, d'outils et d'approches permettant d'étudier le vivant et de formuler des hypothèses quant à sa spécificité, le recours à la théorie colloïdale ne contraint cependant pas les chercheurs pas à adopter une définition particulière de la vie, ni à situer la vie à un niveau particulier d'organisation. En effet, on a vu ici des chercheurs placer l'unité vivante fondamentale dans la *molécule*, alors que d'autres, tels Simon, la situe dans l'*agrégat moléculaire* ou *colloïde*.

D'autres chercheurs encore, tel Edmund Beecher Wilson, ont même tenté de concilier une conception cellulaire de la vie – où ce qui est véritablement vivant est le « système colloïdal » formé par la cellule (Wilson 1928, p. 516) – et une attention portée à la *reproduction* des constituants cellulaires. Dans un chapitre de l'ouvrage *Colloid Chemistry, Theoretical and Applied*, intitulé « La Base physique de la vie »⁵⁶, Wilson affirme ainsi d'abord que la vie est une propriété de la cellule comme tout, et non de l'un ou plusieurs de ses constituants pris individuellement.

Quels composants de cet assemblage diverse sont vivants ? Lesquels/lequel représente(nt) la base physique de la vie ? [...] Ce sont là des questions naturelles mais qui d'une certaine manière induisent en erreur. La vérité est que, plus nous étudions de manière critique la question, plus il devient difficile d'identifier un composant particulier de la cellule comme étant la matière vivante *par excellence* (*sic*). (*Ibid.*, p. 516)

Ainsi, comme le biochimiste Frederick Gowland Hopkins qui affirmait que la « vie est l'expression d'un équilibre dynamique particulier qui se réalise dans un système polyphasique. Certaines de ces phases peuvent être séparées, mais la vie est une propriété de la cellule comme tout » (*cit. in* Wilson 1928, p. 516), Wilson n'affirme en aucun cas que c'est l'un des constituants du protoplasme qui est vivant, mais que la vie est bien plutôt portée par « la somme totale de toutes les substances qui jouent une part active dans les processus cellulaires » (*Ibid.*, p. 516).

Mais ensuite, étudiant de plus près les composants et leur « continuité génétique », Wilson laisse ouverte la possibilité de concevoir les corps intracellulaires capables de se perpétuer comme des « unités vitales primaires » ou des « organismes élémentaires » (*Ibid.*, p. 520), comme en postulait l'ancienne conception micromériste que nous avons déjà évoquée. Selon Wilson, cette possibilité, si elle semble « trop loin de la ligne qui sépare les faits de la fiction » (*Ibid.*, p. 520), n'est pourtant en rien incompatible, indique l'auteur, avec la conception de la cellule comme système colloïdal vivant. Aucun composant cellulaire ne serait donc le « vivant *par excellence* », mais il est possible que de futures recherches permettent une observation plus fine de

⁵⁶ Ce chapitre correspond au chapitre 26 de l'ouvrage édité par J. Alexander.

ces composants : une meilleure compréhension de leur processus de croissance, de division et de reproduction ne conduira-t-elle pas à leur reconnaître une certaine « vie » ?

Cette ouverture, certes très spéculative comme le reconnaît Wilson, permet néanmoins à l'auteur de mettre en évidence un point délicat de la définition de la vie : celle-ci est-elle toujours une propriété des corps formés (cellule ou corps intracellulaire) ou est-elle une propriété de la « matière » qui forme ces corps ?⁵⁷ En d'autres termes, la vie est-elle toujours celle d'un corps aux limites bien définies (un *individu* vivant) ou est-elle d'abord une propriété d'un matériau qui peut prendre différentes formes ?

Les faits semblent en effet clairement indiquer que ces corps [chondriosomes et corps de Golgi] ne sont pas fortement individualisés mais sont plutôt, dans chaque cas, des formes variables et plastiques d'un matériel spécifique, capable de croître de manière considérable et possiblement illimitée. (*Ibid.*, p. 520)

Du fait donc de l'incertitude qui persiste quant à la reproduction des constituants cellulaires d'une part, et de l'ignorance que semble recouvrir le fait de recourir à l'*organisation* comme « principe intégrant et unifiant des processus vitaux » (*Ibid.*, p. 522) pour faire de la vie le « résultat » de l'organisation (*Ibid.*, p. 523) d'autre part, Wilson ne prétend pas placer la vie définitivement dans une forme, matière ou organisation. Puisque « *nous ne savons pas* » (*Ibid.*, p. 524) ce que nous mettons derrière les mots « organisation » ou « vie », la seule chose importante est de conserver une approche mécaniste et non vitaliste des phénomènes vitaux.

La théorie colloïdale laissait donc aux chercheurs une marge conséquente d'interprétation des phénomènes : en cela, cette théorie *en elle-même* n'a pu ni contraindre à adopter une définition du vivant, ni conduire à affirmer la nature animée des virus. Elle a plutôt permis de formuler, à côté de la conception cellulaire de la vie, d'autres hypothèses par lesquelles la théorie cellulaire était questionnée : la vie ne peut-elle se manifester à d'autres niveaux d'organisation de la matière que celui de la

⁵⁷ « Une intéressante possibilité est ici suggérée, selon laquelle c'est ce matériel [qui constitue les corps intracellulaires], plutôt que les corps individuels qu'il forme, qui pourrait s'auto-perpétuer » (Wilson 1928, p. 520).

cellule ? Cette question est d'autant plus importante lorsque l'on s'intéresse aux origines de la vie. Comme le notait Simon, il semblait raisonnable de concevoir, entre l'inanimé et l'animé, des formes de vie plus petites que celles connues alors. Nous présentons maintenant certaines hypothèses qui ont été formulées, au cours des trois premières décennies du 20^e siècle, sur ces formes de vie plus petites et peut-être « primitives », en nous concentrant sur les hypothèses où les virus filtrables et les bactériophages ont joué un rôle.

2.2.2. Rôles des virus dans les recherches sur les origines de la vie

Stéphane Tirard, historien des sciences rattaché à la Faculté des Sciences et des Techniques de Nantes, distingue deux grandes périodes dans l'étude des origines de la vie. Au « temps des hypothèses » [des années 1860 aux années 1930] succède le « temps des expérimentations » [des années 1950 à aujourd'hui] (Tirard 2002, p. 36 et p. 41). Le temps des hypothèses, qui recouvre la période que nous étudions ici [des années 1900 aux années 1920], est caractérisé par l'historien comme une « phase très spéculative » où l'on assiste à l'édification d'hypothèses et de scénarios d'origine de la vie difficiles à tester expérimentalement. Cette période se met en place à la fin des débats entre Louis Pasteur et Félix Pouchet au sujet de la possibilité ou impossibilité de la génération spontanée dans les années 1860, et après la parution par Charles Darwin de son ouvrage *De l'Origine des Espèces* (1992 [1859]). Ces deux événements contraignent à repenser les recherches sur les origines de la vie (Oparin 1967 (1924), Haldane 1929, Kamminga 1986 & 1988, Tirard 2002, Fry 2006). Comme Pasteur l'a montré, la vie n'apparaît pas « spontanément » à partir du minéral dans la nature actuelle ; et pourtant, la vie a dû apparaître un jour et donner naissance à l'ancêtre commun à tous les êtres vivants – comme le laisse supposer la théorie darwinienne de l'évolution. Deux problèmes apparaissent alors : comment expliquer que la vie soit apparue autrefois et qu'elle n'apparaisse plus ? Et surtout, « comment penser les

origines de la vie, phénomène passé, dont le déroulement inconnu ne peut être reproduit dans la nature actuelle » (Tirard 2002., p. 36) ?⁵⁸

Comme l'indique Tirard, une telle reformulation du problème des origines de la vie conduit à privilégier la formulation d'hypothèses ou de scénarios possibles au détriment de l'expérimentation, qui entretiendrait l'illusion de pouvoir reproduire aujourd'hui une situation passée, alors que les conditions ne sont plus les mêmes. Deux nuances sont cependant à apporter à cette mise à l'écart de l'expérimentation. Tout d'abord, une telle suspicion envers l'expérimentation ne l'a pas complètement écartée : en témoignent les expériences de Charlton Bastian (1872) et de Stéphane Leduc (1910), mais aussi plus largement tous les travaux cherchant à expliquer le vivant en prenant appui sur des méthodes et approches physico-chimiques (la théorie colloïdale en étant l'illustration). En outre, *au sein même* des scénarios formulés, l'expérimentation venait parfois prendre place sous la forme d'hypothèses concernant les conditions initiales ou le passage d'une étape à une autre de l'émergence de la vie. Sans être réalisées, les expériences devaient néanmoins être pensables et en accord avec les connaissances physico-chimiques de l'époque.

Parmi les « théories pionnières » dans les recherches sur les origines de la vie (Fry 2006), dont les plus célèbres sont sans doute celle du biochimiste et généticien anglais John Burdon Sanderson Haldane et celle du biochimiste russe Alexander Oparin, nous présentons ici les conceptions du physicien et psychologue Leonard Thompson Troland et de Haldane, qui revêtent une importance particulière pour les virus filtrables et leurs rôles possibles dans les origines de la vie. Nous décrivons ensuite la manière dont Félix d'Hérelle, codécouvreur des bactériophages, a conçu l'origine de la vie, et celles des virus.

⁵⁸ Fry note que les avancées des études cytologiques et de la biochimie, mettant en évidence l'importance du noyau, la complexité du cytoplasme et l'isolement d'enzymes, ont encore exacerbé le problème. Citant une formule d'Alexander Oparin dans son article de 1924, Fry affirme alors que « le fait de réaliser que même la plus simple des cellules est énormément complexe convainquit de nombreux scientifiques qu'une 'abysse infranchissable existait entre le vivant et le mort' » (Fry 2006, p. 24)

Les « enzymes autocatalytiques libres » de Leonard T. Troland

L'approche adoptée par le psycho-physiologiste⁵⁹ Leonard Thompson Troland est mécaniste : se refusant tout recours à une force vitale pour expliquer l'origine, l'évolution ou encore le fonctionnement du vivant, Troland cherche à appliquer de manière cohérente les « idées » physico-chimiques aux problèmes biologiques (Troland 1917, p. 327). En outre, il s'oppose également aux chercheurs qui, sans être vitalistes, défendent l'hypothèse de la « panspermie ». Selon cette hypothèse, la vie terrestre serait née de germes de vie provenant du cosmos. Cette hypothèse a été accusée de « repousser le problème » de l'origine de la vie : terrestre ou extraterrestre, la vie a dû apparaître et l'important est de savoir comment.⁶⁰ Mais Troland reproche surtout à cette hypothèse de la panspermie de contribuer à renforcer le dualisme entre vivant et non-vivant : en postulant l'existence *éternelle* de « germes de vie » (ce qui est une certaine manière d'interpréter l'hypothèse de la panspermie), cette hypothèse sous-entend qu'il n'y a jamais eu – et qu'il n'y aura jamais – de « passage » ou de continuité entre le non-vivant et le vivant (Troland 1914, p. 100).

Ayant posé cela, Troland prend comme point de départ de son scénario l'océan primordial, largement reconnu comme lieu de naissance de la vie par les tenants de l'hypothèse concurrente de celle de la panspermie : l'hypothèse de l'abiogenèse évolutive, selon laquelle la vie serait apparue à partir du non-vivant (*a-* et *bios*) par un processus d'évolution chimique puis biologique (voir Tirard 2002, pp. 37-41 ; Malaterre 2008). L'hypothèse de l'abiogenèse évolutive défend ainsi une conception *hétérotrophique* de l'origine de la vie : des composés organiques, synthétisés à partir de composés inorganiques, ont constitué les « blocs élémentaires » [*building blocks*]

⁵⁹ Comme le souligne Fry, Troland n'était pas biochimiste – même s'il a reçu une formation en biochimie au Massachusetts Institute of Technology où il a été diplômé (licence) en 1912. C'est en partie pour cette raison que le scénario qu'il propose est plus abstrait que celui d'Haldane ou d'Oparin, Troland cherchant d'abord à reconstruire la « logique du contexte de l'origine de la vie » (Fry 2006, p. 27).

⁶⁰ Soutenue par des chercheurs renommés, tels Lord Kelvin (William Thomson), Hermann von Helmholtz ou Svante Arrhenius, et en France par le botaniste Gaston Bonnier, l'hypothèse de la panspermie est fortement attaquée par les expériences du biologiste Paul Becquerel à la fin des années 1910, qui a montré « que dans les conditions drastiques du milieu cosmique, les formes de résistance actuelles, spores et graines, ne survivent pas » (Tirard 2002, p. 37 ; voir aussi Summers 1999, p. 100).

(Fry 2006, p. 25) des organismes primitifs. Cette conception se distingue fortement d'une conception *autotrophique* de l'origine de la vie, selon laquelle les premiers composés organiques apparaissent du fait de leur fabrication par les premiers êtres vivants : ils n'existent donc pas avant les vivants primitifs autotrophes (capables d'utiliser de la matière inorganique pour fabriquer des composés organiques) et ne peuvent de ce fait être les blocs élémentaires des premiers êtres vivants. C'est une conception hétérotrophique de l'origine de la vie qui sous-tend les idées de Troland, mais aussi, comme nous le verrons, celles d'Haldane.

Selon Troland, une haute concentration en acide carbonique dans cet océan primordial aurait « favorisé la production initiale du protoplasme, une substance fondamentalement aqueuse » (Troland 1914, p. 100). Mais pour que des masses individualisées et localisables de ce protoplasme primitif aient pu apparaître, il a fallu qu'une « force régulatrice » apparaisse et soit capable de limiter ou d'encourager les réactions chimiques menant au protoplasme primitif, et de maintenir l'individualité des masses protoplasmiques (*Ibid.*, pp. 96-97). Cette force n'est pas immatérielle ou « vitale » : c'est une force ou activité chimique portée par une ou plusieurs substances chimiques bien définies. Cette substance, Troland l'identifie avec une enzyme, et l'activité régulatrice qu'elle exerce est la *catalyse*, phénomène qui n'a rien de « mystique » (*Ibid.*, p. 99) même si son fonctionnement n'est à l'époque pas encore bien compris. Cette enzyme primitive aurait permis d'accroître le taux des réactions chimiques au sein de l'océan primitif, et en particulier au sein de « petites gouttes d'huile » dispersées dans cet océan (*Ibid.*, p. 102). L'augmentation des réactions et composés chimiques au sein des gouttes d'huile aurait alors conduit celles-ci à se diviser (une forme élémentaire de division).

Cependant, à ce stade, Troland affirme qu'on ne peut encore parler de « vie », car un problème se pose : si les gouttes d'huile se divisent, cela risque de raréfier voire épuiser la quantité de catalyseur disponible, et donc de ralentir le taux des réactions chimiques. C'est alors que Troland propose de concevoir cette enzyme non plus seulement comme catalytique, mais aussi comme *autocatalytique*.

Aucune raison n'empêche cette même enzyme d'aider également à la formation de plus d'une substance et aucune raison non plus n'interdit que l'une de ces substances soit identique à l'enzyme elle-même. (*Ibid.*, p. 103)

La vie serait donc apparue selon Troland sous la forme d'une enzyme autocatalytique ou, plus précisément, comme une goutte contenant une enzyme autocatalytique. Il ne semble donc pas tout à fait exact de penser que Troland affirme qu'*une enzyme autocatalytique serait donc le premier être vivant car elle serait capable de synthétiser sa propre formation et ainsi de se perpétuer.* « La vie, écrit Troland en 1914, est selon notre conception quelque chose qui s'est construit *autour de l'enzyme* ; c'est un corollaire de l'activité enzymatique » (*Ibid.*, p. 130. Je souligne). La première forme de vie serait donc la goutte de protoplasme au sein de laquelle s'active une enzyme autocatalytique. Et c'est grâce à la présence de cette activité autocatalytique que la goutte ou le « globule » serait capable des activités que Troland définit comme essentielles à la vie : la croissance continue et la reproduction.

Afin que la substance primitive de vie, dont nous avons décrit la formation originelle ci-dessus, soit capable de croissance continue dans toutes ses sous-divisions, il est seulement nécessaire que l'enzyme autour de laquelle elle est centrée soit autocatalytique et efficace dans sa production du protoplasme primitif [catalyse]. Dans ce cas, chaque nouveau globule qui est formé à partir de l'original pourra emporter une quantité suffisante d'enzyme pour permettre sa croissance continue et sa reproduction. (Troland 1914, pp. 103-104)

L'auteur insiste en particulier sur le fait que l'autocatalyse n'est en rien un processus vitaliste, puisqu'elle est un phénomène chimique qui n'est pas limité au vivant.

De nombreux exemples d'autocatalyse ont été découverts dans le domaine de la chimie inorganique, donc celle-ci ne peut en aucun cas être vue comme un phénomène vitaliste, bien que nous devons constater que les relations qu'elle implique sont indispensables à l'explication chimique des événements vitaux. (*Ibid.*, p. 103)

L'autocatalyse n'est donc pas limitée au vivant, mais c'est un processus nécessaire à la vie, et, pour Troland, c'est par ce processus que la vie a commencé.

Ainsi, après l'apparition d'une enzyme autocatalytique ou « protase » (Troland 1917, p. 347), et *autour d'elle*, il a pu se former des cellules primitives.

Après la particule autocatalytique libre, la structure vivante typique la plus simple consisterait en une unique particule de cette sorte entourée par une enveloppe composée d'une substance semi-liquide et chimiquement homogène avec laquelle elle entreprendrait des échanges hétérocatalytiques. La substance la plus primitive de ce type pourrait être appelée éoplasme, pour la distinguer du protoplasme complexe [des cellules actuelles], et le système physique constitué par la protase et l'éoplasme représenterait une cellule vivante dans sa forme la plus réduite. (*Ibid.*, p. 347)

Le début de la citation indique que Troland semble en réalité envisager deux formes de vie primitive : un globule primitif entourant une particule autocatalytique, mais aussi, avant cela, la particule autocatalytique libre.

L'hypothèse de Troland, proposée dès 1914, est proche de celle du zoologiste Edward Alfred Minchin. Celui-ci a proposé en 1912 que la première substance vivante soit la chromatine, capable de se dupliquer et « autour de laquelle, au cours de l'évolution, des substances qui ne sont pas faites de chromatine se sont formées » (Minchin 1913, p. 510 ; *cit. in* Podolsky 1996, p. 81 ; voir aussi Kamminga 1980). Cependant, comme le remarque Scott Podolsky, l'enzyme autocatalytique de Troland « différait de la chromatine proposée par Minchin non en raison d'une dichotomie gène/enzyme, mais plutôt parce que la molécule hypothétique de Troland possédait à la fois des propriétés auto- et hétérocatalytiques. En d'autres termes, non seulement cette unique molécule pourrait catalyser sa propre formation, mais elle pourrait également créer directement le cytoplasme primitif requis pour son maintien et sa protection » (Podolsky 1996, p. 82).⁶¹

⁶¹ En ce sens, il est délicat de « placer » la conception de Troland d'un côté ou de l'autre de la dichotomie qui s'est construite progressivement au cours du 20^e siècle dans les recherches sur les origines de la vie, dichotomie entre une approche centrée sur l'émergence de l'autoréplication

Troland propose donc un scénario d'origine de la vie où le premier être vivant aurait été une particule (enzyme) libre autocatalytique. Mais l'auteur reste peu précis sur la composition et structure de cette enzyme – Troland parle d'enzyme mais aussi d'« enzyme génétique » (Troland 1917, p. 345), raison pour laquelle le généticien Hermann Muller a pu reprendre certaines idées de Troland mais en remplaçant « enzyme » (ou « enzyme génétique ») par « gène » (Fry 2006, p. 27 ; Muller 1929). Or, Muller voit entre les gènes et les virus (en particulier les bactériophages étudiés par d'Hérelle) une étrange ressemblance.

Que deux types distincts de substances – les substances de d'Hérelle et les gènes – puissent toutes deux posséder cette remarquable propriété de variation héréditaire ou 'mutabilité', chacune procédant selon un mécanisme totalement différent, est relativement concevable si l'on considère la complexité du protoplasme, et pourtant cela serait vraiment une curieuse coïncidence. [...] Il serait très abrupte d'appeler ces corps [de d'Hérelle] des gènes ; et pourtant nous devons avouer qu'il n'y a à ce jour aucune distinction connue entre les gènes et eux. (Muller 1922, p. 48 ; *cit. in* Podolsky 1996, p. 89)

Selon Podolsky, Muller est le premier à construire et populariser un tel pont conceptuel entre virus et gènes.

En dépit donc de l'incertitude quant à la composition et structure de ces enzymes (génétiques), Troland croit en l'existence, dans la nature actuelle, de ces enzymes autocatalytiques libres.

Il y a de nombreuses preuves de l'existence dans notre univers biologique de telles enzymes autocatalytiques libres, même aujourd'hui. Une telle hypothèse rendrait compte de maladies contagieuses spécifiques comme la rougeole, la rage

(approche centrée sur le noyau ou approche « nucléocentrique ») et une approche centrée sur l'émergence de l'auto-régulation (approche centrée sur le cytoplasme ou approche « cytoplasmique »). Cette dichotomie a notamment été mise en évidence par les travaux de Harmke Kamminga (1980, 1986, 1988) et est ici reprise par Scott Podolsky pour analyser les rôles qui ont pu être donnés aux virus dans les scénarios d'origines de la vie (Podolsky 1996). Nous reviendrons sur cette dichotomie.

et la variole, dont il a été démontré qu'elles possédaient des « virus filtrables. »
(Troland 1917, p. 347)⁶²

Ainsi, les virus filtrables seraient des enzymes autocatalytiques libres *semblables* à celles qui sont apparues autrefois pour donner naissance au vivant. Troland n'explique pas ici le rôle que les virus filtrables ont pu ou non avoir dans les origines de la vie : sont-ils exactement comparables à la première enzyme catalytique ou sont-ils plus complexes ? N'y a-t-il ici qu'une simple analogie ou un potentiel « ancêtre » du monde vivant ?

Aucune conclusion ici ne peut être donnée, mais quel que soit le rôle des virus filtrables – simple analogie ou ancêtre potentiel – l'hypothèse de Troland suggère que ceux-ci pourraient aider à comprendre les origines de la vie. Il est intéressant de noter qu'Alexander et Bridges, bien que s'inspirant considérablement des travaux de Troland, diffèrent avec lui sur un point important, comme le montre leur chapitre de 1928 : il est peu probable qu'une telle enzyme autocatalytique existe aujourd'hui à l'état *libre* – et donc que les virus soient assimilables à ces enzymes. Cette enzyme risquerait en effet d'être détruite par la vie existant désormais, comme le sous-entend Alexander en 1942 :

Les biontes ultramicroscopiques qui pourraient se développer aujourd'hui auraient peu de chance de survivre pour former une nouvelle lignée [*race*], en raison du grand nombre et de la grande variété des formes prédatrices de vie existant désormais. (Alexander 1942, p. 253)

Une particule autocatalytique libre est ainsi peu concevable dans un contexte où la vie existe déjà.

⁶² En affirmant qu'il existe de nombreuses preuves de l'existence d'enzymes autocatalytiques « libres » (telles qu'il les a décrites), Troland semble donner un sens particulier au mot « libres ». Ce terme peut, en un sens fort, désigner des entités capables de survivre librement, *indépendamment* de leurs hôtes. Il est possible que Troland pense les virus filtrables comme étant alors des microorganismes indépendants. Mais il est également possible que le mot « libre » soit ici à prendre en un sens moins fort, renvoyant à l'idée que les enzymes autocatalytiques (ou les virus filtrables qui en seraient des exemples) ne seraient certes pas des vivants « autonomes » ou « indépendants », mais qu'ils auraient une existence propre *sans être des produits cellulaires*.

Troland développe ainsi, au milieu des années 1910, une théorie enzymatique de la vie qui aura une grande influence sur les travaux ultérieurs. S'il ne fait que suggérer un rôle pour les virus dans les origines de la vie, sans l'explicitier, d'autres pourront préciser ce rôle, même en dépit d'incertitudes sur la structure, la composition et le fonctionnement des « virus filtrables » et des bactériophages. C'est justement ce que fait John Haldane à la fin des années 1920.

John Burdon Sanderson Haldane : le double rôle des virus dans les origines de la vie

Avant que la taille d'un atome ne soit connue, il n'y avait aucune raison de douter du fait que

Les grosses puces ont des petites puces
Qui sur leur dos les mordent ;
Les petites puces en ont de plus petites encore,
Et ainsi *ad infinitum*.

Mais maintenant nous savons que c'est impossible. Pour dire les choses grossièrement, du point de vue de la taille, le bacille est une puce de puce, le bactériophage une puce de bacille ; mais la puce de bactériophage aurait les dimensions d'un atome, et les atomes ne se comportent pas comme les puces. [...] Le lien entre la matière vivante et la matière morte est par conséquent *quelque part entre la cellule et l'atome*. (Haldane, 1929, p. 5. Je souligne)

Cet extrait de l'article écrit par John Burdon Sanderson Haldane en 1929 illustre d'abord un aspect du contexte théorique dans lequel prenaient place les recherches sur les origines de la vie : l'étude de l'atome par la physique, et notamment de sa taille, accompagnait une réflexion, très présente notamment au sein de la théorie colloïdale, sur l'importance de la taille au regard de la possibilité ou impossibilité de la vie. Mais cet extrait met aussi en évidence l'attitude générale adoptée par Haldane dans cet article : tout comme il situe la vie « entre » l'atome et la cellule, il situe son propos

« entre » les hypothèses qui sont alors majoritairement formulées, notamment quant à la nature des bactériophages et des virus.

Haldane ouvre en effet cet article, intitulé « L'Origine de la vie » par l'examen du bactériophage, et rappelle les attitudes opposées quant à sa nature. Si d'Hérelle soutient qu'il s'agit d'un être vivant – notamment parce qu'il se multiplie indéfiniment aux dépens d'êtres vivants – ses opposants soutiennent qu'il n'est que « métaphoriquement vivant » :

Ils suggèrent que le bactériophage est comme un livre ou une œuvre d'art, qui est constamment recopié par des êtres vivants, et n'est par conséquent que métaphoriquement vivant, sa vie réelle étant dans ses copieurs. (Haldane 1929, p. 5)

Haldane n'explique pas le point qui oppose ces deux attitudes, mais les tournures des phrases, active (« se multiplie ») ou passive (« est recopié »), indiquent en première approche que, pour d'Hérelle comme pour ses opposants, n'est vivant qu'un être qui se multiplie *activement*, et non *passivement*, en étant simplement « recopié » par un autre être vivant. S'appuyant sur le rapprochement fait par Muller entre gène et bactériophage, Haldane note que le même problème pourrait se poser pour le gène.

Dans l'état actuel de notre ignorance, nous pouvons concevoir le gène soit comme un minuscule organisme qui peut se diviser dans l'environnement fourni par le reste de la cellule ; ou comme une partie d'une machine, que la cellule 'vivante' copie à chaque division. (*Ibid.*, p. 6)

Haldane ne se propose pas de déterminer si la multiplication du bactériophage ou celle du gène est bien « active » : il propose une option intermédiaire. « La vérité est probablement quelque part entre ces deux hypothèses » (*Ibid.*, p. 6).

Rappelant que de nombreuses molécules, telles les enzymes, disposent d'une relative indépendance « hors » de leur organisme naturel (elles peuvent être utilisées par d'autres organismes ou cellules, c'est-à-dire par d'autres « copieurs » ou d'autres « machines », comme c'est le cas de l'insuline de cochon qui peut être utilisée par un corps humain), Haldane souligne que ce qui distingue le bactériophage et les virus,

n'est pas cette relative indépendance mais le fait qu'ils se reproduisent eux-mêmes. Ainsi,

le bactériophage est à un niveau au-dessus de l'enzyme⁶³ 'sur la route de la vie', mais *il est peut-être exagéré de le décrire comme étant pleinement vivant*. À peu près au même niveau de la route, se trouvent les virus qui causent des maladies comme la variole, l'herpès et l'hydrophobie. Ils peuvent se multiplier uniquement dans les tissus vivants, et passent au travers des filtres qui retiennent les bactéries. (*Ibid.*, p. 7. Je souligne)

Haldane suggère ici de reconnaître proprement l'ambiguïté – par rapport à la cellule d'une part, et par rapport à la simple enzyme de l'autre – du bactériophage et des virus : sans être « pleinement vivants », ils ne sont néanmoins pas assimilables à la simple enzyme. C'est sur la base de cet « entre-deux » qu'Haldane examine l'origine possible de la vie. « Ces faits présents à l'esprit, nous pouvons, je pense, *légitimement* spéculer sur l'origine de la vie sur cette planète » (*Ibid.*, p. 7. Je souligne).

Après avoir décrit les conditions qui ont dû prévaloir sur la Terre primitive, Haldane présente alors un véritable « scénario » retraçant les étapes possibles de l'origine de la vie.

Ainsi, lorsque la lumière ultraviolette agit sur un mélange d'eau, de dioxyde de carbone et d'ammoniac, une large variété de substances organiques est fabriquée, y compris des sucres et apparemment certains des matériaux à partir desquels les protéines sont faites. Cela a été démontré en laboratoire par Baly et ses collègues à Liverpool. Dans le monde présent, de telles substances, laissées à elles-mêmes, se décomposent – c'est-à-dire qu'elles sont détruites par les microorganismes. Mais avant l'origine de la vie elles ont dû s'accumuler jusqu'au moment où les océans primitifs ont atteint la consistance d'une soupe chaude diluée. Aujourd'hui un organisme doit compter sur la chance, la compétence ou la force pour obtenir sa nourriture. Les premiers précurseurs de la vie trouvaient de la nourriture en

⁶³ Haldane ne fait, dans cet article, pas mention des « enzymes autocatalytiques » qui pourraient, comme Troland l'a souligné, avoir un statut semblable à celui des virus, du fait de posséder à la fois une relative indépendance et une propriété d'auto-duplication.

quantité considérable, et ne rencontraient pas de compétition dans la lutte pour la vie (*Ibid.*, p. 8).

C'est dans ce contexte qu'ont dû apparaître les premières formes de « vie » ou plutôt les premières formes « vivantes ou semi-vivantes » [*half-living*]. Ces formes vivantes ou semi-vivantes « étaient probablement de grandes molécules synthétisées sous l'influence des radiations solaires, et capables de reproduction uniquement dans le milieu favorable au sein duquel elles étaient apparues » (*Ibid.*, p. 9). La reproduction de ces grandes molécules reposait donc à la fois sur un environnement favorable, et la chance (de trouver ce milieu). Comme le note Haldane, « c'est le cas aujourd'hui de la plupart des virus, bactériophage inclus, qui ne peuvent croître qu'en présence de l'assortiment complexe de molécules trouvé dans une cellule vivante » (*Ibid.*, p. 9). Haldane n'identifie pas ici les virus à ces larges molécules (semi-)vivantes primitives : il les compare et dresse une *analogie* entre leur fonctionnement. La cellule serait l'analogue, pour les virus actuels, de ce qu'étaient les océans primitifs riches en composés organiques – et en particulier certains emplacements particulièrement « favorables » de ces océans – pour les molécules primitives (semi-)vivantes. Cette analogie confère un « rôle opérationnel » aux virus dans les scénarios d'origine de la vie (Podolsky 1996, p. 84), c'est-à-dire un modèle fonctionnel et anhistorique. Ici, l'idée n'est pas que les virus auraient joué un rôle *historique* dans les origines de la vie ; ils jouent plutôt un rôle fonctionnel permettant de comprendre, par analogie, ce qu'auraient pu être ces premières molécules. Ici, « le virus pourrait servir d'important modèle heuristique pour la compréhension d'un possible mécanisme opérationnel de l'origine de la vie » (*Ibid.*, p. 94).

Haldane poursuit cependant son article en recherchant dans les organismes actuels des candidats au statut de premier être (semi-)vivant. Et c'est en reconnaissant que les cellules et les bactéries sont trop complexes pour correspondre au profil qu'Haldane confère aux virus un rôle autre qu'analogique et fonctionnel :

La cellule consiste en de nombreuses molécules semi-vivantes suspendues dans l'eau et encloses dans un film huileux. Lorsque toute la mer était un vaste laboratoire chimique, les conditions pour la formation de tels films devaient être

relativement favorables ; mais pour ces raisons la vie a pu rester au stade du virus [*virus stage*] pendant des millions d'années avant qu'un assemblage d'unités élémentaires qui convienne ne soit rassemblé au sein de la première cellule. (Haldane 1929, p. 10)

Parler de « stade de virus » à propos des stades que la vie a traversé depuis son origine, c'est supposer que la vie *a existé* sous la forme virale *dans le passé*. Autrement dit, Haldane confère ici un rôle « phylogénétique » aux virus. Selon Podolsky, ce n'est plus « le » virus qui sert ici de référent, mais « les virus » en tant que groupe taxinomique ou lignée. Les virus seraient alors « les descendants directs, ou relativement non modifiés, du précurseur primordial de toutes les formes de vie ultérieures. De cette manière, les virus pourraient apparaître comme des entités véritablement historiques, des fossiles vivants » (Podolsky 1996, p. 84). On peut cependant noter que le « stade du virus » dont parle Haldane associe la vie davantage à la *relation* entre les molécules semi-vivantes (analogues aux virus) et leur milieu qu'aux seules molécules, qui ne sont que « semi-vivantes » sans leur environnement.

En attribuant aux virus un rôle à la fois opérationnel et phylogénétique (historique) dans les recherches sur les origines de la vie, Haldane suggère deux façons différentes dont les virus pourraient renseigner sur les origines de la vie. Opérationnellement, ils permettent de se représenter *logiquement* un état où la vie (ou semi-vie) a pu exister avant l'apparition de la première cellule, si complexe. En ce sens, ils aident à combler *conceptuellement* cet « abysse impassable » entre la vie et la mort que mentionnait Oparin en 1924 et qu'avaient ouvert les recherches de Pasteur, des biochimistes et des cytologistes de la fin du 19^e et du début du 20^e siècle. Phylogénétiquement, ils permettraient d'observer directement le passé et de mieux le connaître, à condition de pouvoir expérimenter sur ces « fossiles vivants ». Dans ce sens, l'espoir exprimé par Haldane à la fin de son article, de voir un jour un virus synthétisé en laboratoire, est l'espoir de pouvoir véritablement recréer la vie ou semi-vie en laboratoire.

Je ne pense pas apercevoir [dans un présent proche] la synthèse d'une chose aussi proche de la vie que l'est un bactériophage ou un virus, et je ne suppose pas qu'un organisme auto-contenu sera fait avant des siècles. Jusqu'à ce que cela soit

fait, l'origine de la vie restera un sujet de spéculation. Mais une telle spéculation n'est pas vaine, car elle est susceptible de preuve ou contre-preuve expérimentale. (Haldane 1929, p. 11)

Ce qu'il faut noter ici, c'est que pour Haldane, recréer la vie en laboratoire, ce n'est pas forcément recréer une cellule : un virus est déjà un « stade » sur le « chemin de la vie ».

Dans cette conception, les virus ont des rôles essentiels pour la compréhension de l'origine de la vie et permettent à Haldane de donner une consistance conceptuelle et historique à l'idée d'un « entre-deux » la vie et la mort : la vie n'est plus conçue comme étant du « tout ou rien » ; elle se manifeste par degrés. Dans cet entre-deux, des entités semi-vivantes viendraient prendre place : et ce sont ces entités qu'il faut comprendre, et non pas uniquement l'organisme cellulaire, le « pleinement vivant ».

En outre, la position adoptée par Haldane est intéressante car elle ne se laisse pas réduire à une perspective « cytoplasmique » ou, à l'opposé, à une perspective « nucléocentrique » de l'origine de la vie (Kamminga 1980, Podolsky 1996).⁶⁴ La première affirme que la vie est apparue d'abord sous la forme d'un système auto-régulateur, dynamique et métabolique, et que c'est seulement au sein d'un tel système que des entités auto-répliquatives ont pu être élaborées. La seconde affirme à l'inverse que la vie est définie d'abord comme « un type particulier de structure, comme une unique molécule ayant une capacité inhérente à entreprendre des activités aussi essentielles que l'auto-duplication » (Podolsky 1996, p. 80). Et c'est seulement ensuite que cette structure ou molécule s'est entourée d'un système lui permettant de réguler son énergie ou de se réparer, système qu'elle a pu synthétiser elle-même ou rencontrer dans l'environnement. Haldane, en décrivant des molécules semi-vivantes capables de se reproduire, semble défendre une perspective nucléocentrique ; cependant, il insiste tout autant sur le « milieu favorable » avec lequel ces molécules entretiennent une relation nécessaire à leur maintien et

⁶⁴ Comme le note Podolsky, cette opposition date de 1912, mais reste implicite jusqu'en 1957, date où les recherches sur les origines de la vie deviennent un domaine scientifique « officiel » (Podolsky 1996, pp. 80-81 et pp. 84-85 ; voir aussi Kamminga 1980).

reproduction.⁶⁵ En ce sens, la position de Haldane contraint à repenser l'opposition entre ces deux perspectives, et la priorité que chacune accorde soit au métabolisme soit à la réplication.

Enfin, un autre aspect important de la position de Haldane doit être noté : s'il a pu conférer ces rôles aux virus dans les origines de la vie, c'est, comme le souligne Podolsky, en raison de deux changements notables dans les connaissances portant sur les virus et le bactériophage en particulier. Tout d'abord, à la fin des années 1920, la majorité des biologistes commencent à penser que ce qui définit un virus, ce n'est pas tant sa filtrabilité ou son invisibilité que son incapacité à être cultivé. Comme nous l'avons montré au cours de ce chapitre, le doute quant à la possibilité de cultiver les virus persiste, mais les échecs se multiplient. Or, si les virus sont redéfinis comme des parasites obligatoires des cellules, ils peuvent devenir un modèle pour toute entité se reproduisant sans métaboliser (par elle-même). Ils peuvent donc devenir un modèle ou un analogue des premiers êtres vivants.

Le second changement concerne non plus la possibilité de concevoir un virus comme une entité se reproduisant sans métaboliser par elle-même, mais il concerne l'*origine* du virus. Les débats sur la nature du bactériophage ont conduit de nombreux biologistes à percevoir les virus – sans que les débats soient clos – comme des entités *extérieures* à la bactérie ou cellule, et non comme leurs produits. Une telle extériorité, si elle est fondée, conférerait au virus l'indépendance qui lui manquait pour être conçu plutôt comme « vivant » que comme « intégré » à la cellule. Un tel chemin de pensée peut paraître étonnant : en quoi l'origine externe des virus aurait-elle un impact sur leur nature, vivante ou non, et de là sur leur rôle dans l'origine de la vie ? Le mot-clé semble être ici *indépendance*.

Le virus différait de l'enzyme autocatalytique et du gène d'un point de vue fondamental, celui d'être perçu comme indépendant, et par conséquent réellement vivant ; alors que le gène était considéré comme étant soigneusement intégré à son domaine cellulaire miniature, le virus était vu comme un

⁶⁵ Sur les raisons qui ont pu amener Haldane à adopter une telle position nuancée, voir Podolsky 1996, p. 92 et Fry 2006, pp. 26-27.

envahisseur extrinsèque, libre d'aller et venir comme bon lui semblait. Tout comme les philosophes des Lumières presque deux siècles avant eux, les scientifiques maintenaient alors fermement que l'indépendance était essentielle à la « vie. » (Podolsky 1996, p. 90)

Cette notion d'indépendance peut recouvrir des significations bien différentes. Podolsky la rattache, plutôt qu'à une définition rigoureuse, à des *représentations* : le virus était « perçu comme » indépendant. Si cette indépendance a bien joué un rôle ici, en incitant les chercheurs à concevoir les virus plutôt comme vivants, et de là, à leur faire une place dans les scénarios d'origine de la vie comme l'a fait Haldane, que recouvre ce mot ? Quelles représentations y sont attachées ? Comme Podolsky, nous pensons que l'idée d'envahisseur, libre d'aller et venir, a pu inciter à concevoir les virus comme vivants : plutôt qu'un produit fabriqué dans la cellule et gouverné par elle, le virus aurait une origine *externe* à la cellule, non déterminée par la cellule ; de ce fait, il conserverait, même *dans* la cellule, quelque chose de cette indépendance. Il y a cependant un raccourci qui est fait ici, et qui demande explication : en quoi une origine indépendante *garantirait-elle* un fonctionnement indépendant par la suite ? Ou peut-être est-ce là un raccourci illégitime ?

Pour l'expliquer, il faut noter que, derrière l'idée d'indépendance, il y a plus, selon nous, que l'idée de liberté comme pouvoir d'entrer et venir : il y a aussi l'idée de liberté comme pouvoir de se déterminer à agir par soi-même. Se déterminer soi-même à agir, c'est être la cause de ses actes. Or, le vivant ne se distinguerait-il pas de l'inanimé par une capacité à être cause de soi (de son mouvement, de sa croissance, de sa reproduction, de son évolution, etc.) ? Il ne s'agit pas ici d'importer de la « volonté d'agir » dans le vivant ou dans un virus ; mais l'idée d'indépendance fait intervenir la notion de cause. En ce sens, un virus est « indépendant » – et de là, vivant – s'il est la cause de son apparition *ou* de son fonctionnement, ou des deux. C'est dans ce cadre que l'origine du virus prend toute son importance.

- Si un virus a son origine dans la cellule ou bactérie, alors ce qui cause son *apparition*, c'est cette cellule ou bactérie. L'origine du virus est donc dépendante de la cellule. La question se pose alors de savoir si le

fonctionnement du virus est également dépendant de la cellule. On peut tout à fait concevoir que le virus soit un produit de la cellule, et que ce même produit « prenne son indépendance » par la suite. Mais il reste un lien fort de dépendance, dû à l'origine cellulaire ou bactérienne du virus, qui tend à faire penser que la dépendance peut s'étendre de l'origine au fonctionnement du virus.

- Si, à l'inverse, le virus a une origine hors de la cellule, alors son apparition, son origine est indépendante : pas forcément indépendante dans l'absolu mais indépendante *relativement à la cellule*. Qu'en est-il du *fonctionnement* du virus ? On peut concevoir que ce fonctionnement soit entièrement ou partiellement dépendant de la cellule ou bactérie, mais si aucun lien *originel* ne rattache le virus à la cellule/bactérie, pourquoi le fonctionnement de l'un dépendrait-il de l'autre ? Une origine indépendante du virus tend à faire penser que son fonctionnement est aussi indépendant.

La notion d'indépendance recouvre donc un ensemble de représentations (liberté de mouvement, de détermination, cause) qui peuvent inciter à faire du virus un être vivant ou non. L'association entre l'indépendance et la vie dans les débats sur la nature et l'origine des virus dans les premières décennies du 20^e siècle trouve des échos surprenants dans les débats actuels sur la place des virus dans le monde vivant qui mobilisent à la fois la notion d'indépendance mais aussi celle d'autonomie (voir le chapitre 6 de cette thèse, notamment 6.2.3). Dans les années 1920, la notion d'indépendance permet de faire le lien entre origine et fonctionnement, *mais sans que ce lien soit garanti* : une origine externe, indépendante, ne suffit pas, à elle seule, pour prouver une indépendance de fonctionnement. Or le vivant est défini par cette indépendance de fonctionnement : il faut donc prouver celle-ci, et non l'inférer, sans garantie aucune, à partir de l'origine. C'est proprement ce que fait Félix d'Hérelle dans les années 1920 : il ne cherche pas seulement à démontrer l'origine externe (indépendante) du bactériophage ; il argumente également en faveur de son fonctionnement indépendant.

Cette analyse de la notion d'indépendance a permis de comprendre en quoi l'origine des virus a pu prendre de l'importance dans les débats sur leur nature, et de là sur leur rôle possible dans les origines de la vie. C'est dans les écrits et recherches de d'Hérelle que cette intrication entre origine du virus, nature du virus et origine de la vie est la plus explicite, c'est pourquoi nous présentons maintenant les positions défendues par d'Hérelle, ainsi que celles soutenues par ses opposants.

2.2.3. Débats autour de l'origine et de la nature du bactériophage

Découverte et définition de la bactériophagie

Le phénomène que d'Hérelle a appelé « bactériophagie » (d'Hérelle 1922, d'Hérelle 1926), nom qu'il porte encore aujourd'hui, est souvent présenté comme ayant été découvert deux fois, et de manière indépendante, par Frederick William Twort en 1915 et par Félix d'Hérelle en 1917. Notre but ici étant avant tout de mettre en évidence les caractéristiques spécifiques d'un phénomène biologique, et les doutes quant à son interprétation, nous laisserons de côté l'examen de la controverse de priorité (voir par exemple d'Hérelle 1926, pp. 15-20, Summers 1999, pp. 70-73).

Comme l'indique Summers, Frederick William Twort, bactériologiste rattaché à la Brown Animal Sanatory Institution de Londres, était déjà familier avec les virus filtrables en 1915 : s'intéressant en particulier aux virus filtrables non pathogènes, particulièrement difficiles à reconnaître et à étudier lors d'expériences sur animaux en raison de l'absence d'effets pathogènes, Twort essayait de cultiver ces virus sur des milieux ne contenant ni cellules ni tissus (Summers 1999, p. 70). La nature de ces virus étant douteuse, Twort cherchait plus généralement à mettre en évidence l'existence, dans ces cultures, d'un microorganisme capable de reproduire la « maladie » ou du moins d'infecter un animal. C'est dans le cadre de ces expériences, aux résultats toujours négatifs, que Twort découvrit un phénomène étrange. Lors de la culture du

virus glycérimé de la vaccine de veau dans des tubes d'agar, Twort observa que des *micrococci* (bactéries) pouvaient être présents, mais qu'au sein de leurs colonies des zones à l'aspect aqueux apparaissaient. En outre, des cultures secondaires de ces colonies étaient parfois impossibles car elles devenaient transparentes et vitreuses. « Par l'examen de ces zones vitreuses, on ne pouvait rien voir mis à part de minuscules granules, rouges après coloration au Giemsa » (Twort 1915, p. 1242).

Une série d'expériences permit à Twort de préciser certains aspects typiques du phénomène. « Cette action, à la différence d'un processus dégénératif ordinaire, a commencé par les bords des colonies », et l'action est d'autant plus rapide et complète que les cultures sont jeunes et en pleine croissance (*Ibid.*, p. 1242). En outre, le « matériel transparent » dilué passe par les filtres de porcelaine les plus fins (Pasteur-Chamberland F et B, et Doulton White), et le filtrat obtenu empêche également la croissance des colonies du *micrococcus*. « Cette condition ou maladie du *micrococcus* » est reproductible indéfiniment à l'aide de filtrats inoculés à d'autres générations du *micrococcus*, mais, comme le précise Twort, « le matériel transparent ne croîtra par lui-même sur aucun milieu » (*Ibid.*, p. 1242). À ces caractéristiques, Twort ajoute des données sur la quantification du matériel transparent (la vitesse à laquelle la transparence se répand est liée au taux de dilution de ce matériel transparent), sa résistance (le matériel devient inactif après chauffage à 60°C pendant une heure), et sa spécificité (son action peut être forte, faible ou absente selon le type de bactéries). Si nombre de ces caractéristiques font penser à un virus filtrable, Twort, comme nous le verrons, est resté très prudent et s'est refusé à toute conclusion définitive.

C'est dans un contexte d'épidémies de dysenterie d'une part et de recherche de vaccins bactériens dans la tradition pasteurienne d'autre part (Summers 1999, pp. 51-52), que Félix d'Hérelle présente en 1917 la manière dont il a mis en évidence l'action d'un « microbe invisible ». À partir de selles de sujets convalescents de dysenterie bacillaire, d'Hérelle a découvert un « microbe invisible » antagoniste des bacilles (de Shiga). Un extrait de ces selles, dilué et filtré (bougie Chamberland L2), puis ajouté en petite quantité à une culture en bouillon de bacilles de Shiga, provoque

l'arrêt de la culture, la mort des bacilles puis leur lyse qui est complète après un laps de temps variant de quelques heures à quelques jours suivant l'abondance plus ou moins grande de la culture et la quantité de filtrat ajoutée. (d'Hérelle 1917, p. 374)

À la description du phénomène⁶⁶, d'Hérelle ajoute des précisions quant aux caractéristiques du microbe antagoniste des bacilles de Shiga : sa spécificité (pour les bacilles de Shiga) peut diminuer ou augmenter, et il peut devenir antagoniste d'autres microbes (bacille de Flexner ou de Hiss) mais pas de tous (bacilles typhiques et paratyphiques, staphylocoques, etc.). Ce microbe invisible possède donc une spécificité d'action (d'hôte), mais celle-ci peut varier « par accoutumance » à un type ou un autre de bacille pathogène avec lequel le microbe invisible est mis en culture (*Ibid.*, p. 375). Une deuxième caractéristique est l'impossibilité de cultiver le « microbe anti » en l'absence de bacilles vivants : ainsi, « le microbe antidysentérique est un bactériophage obligatoire » (*Ibid.*, p. 375). Enfin, le microbe anti-Shiga, « véritable microbe d'immunité » (*Ibid.*, p. 375) n'est pas pathogène pour les animaux d'expérience et peut même leur conférer une immunité contre les bacilles de Shiga.

À côté de ces caractéristiques, d'Hérelle insiste sur la nature vivante du bactériophage, raison pour laquelle il parle de « microbe » déjà dans le titre de son intervention de 1917. A l'appui de cette hypothèse, d'Hérelle présente la « preuve visible » suivante.

Si l'on ajoute à une culture de Shiga une dilution d'une culture précédente lysée, de façon que la culture de Shiga n'en contienne qu'un millionième environ, et si, immédiatement après, on étale sur gélose inclinée une gouttelette de cette culture on obtient, après incubation, une couche de bacilles dysentériques présentant un certain nombre de cercles d'environ 1mm de diamètre, où la culture est nulle ; ces points ne peuvent représenter que des colonies du microbe

⁶⁶ d'Hérelle précise encore la spécificité de ce phénomène, notamment par rapport à la bactériolyse, dans l'introduction de son ouvrage de 1926. Il examine également les travaux antérieurs qui pourraient avoir eu affaire au même phénomène – la bactériophagie – tout en l'ayant interprété autrement (d'Hérelle 1926, pp. 8-20).

antagoniste : une substance chimique ne pourrait se concentrer sur des points définis. (d'Hérelle 1917, p. 374)

L'argument consiste ici à penser qu'une substance chimique capable de détruire une colonie bactérienne procéderait « au hasard » des rencontres entre bactéries et substance chimique. Or ici, d'Hérelle observe des zones bien identifiables (des « cercles ») où les bactéries sont toutes détruites, et à côté de ces zones, d'autres où les bactéries sont intactes.⁶⁷ Ceci indiquerait la présence d'un « germe vivant » qui se répandrait petit à petit au sein des bactéries en se reproduisant et en se transmettant de l'une à l'autre.

Si d'Hérelle paraît avoir pris immédiatement position en faveur de la nature vivante, microbienne de l'agent causal, c'est sans doute en raison du contexte, qu'il retrace dans la deuxième édition de son ouvrage *Le Bactériophage et son comportement* (1926). À partir de 1909, d'Hérelle a travaillé sur une maladie contagieuse d'origine bactérienne affectant les sauterelles, une expérience qu'il qualifie de fondamentale en ce qu'elle « a servi de point de départ à l'étude du phénomène de bactériophagie » (d'Hérelle 1926, p. 5). Certaines cultures du microbe incriminé – le *Coccobacillus acridiorum* d'Hérelle – présentaient des « colonies échanrées ou des taches vierges au milieu de colonies confluentes » (*Ibid.*, p. 6). Influencé par les travaux d'autres bactériologistes, notamment ceux de Schweinitz et Dorset sur le *Hog cholera* [peste porcine], d'Hérelle avait d'abord pensé qu'un microbe invisible était capable d'empêcher la culture du coccobacille, ou que deux microbes, l'un visible, l'autre invisible, devaient agir de concert pour provoquer la maladie des sauterelles. Ses expériences l'ont conduit à réfuter ces hypothèses, et pourtant il écrit en 1926 que sa première idée « eut pourtant ceci de bon, qu'ayant pensé si longtemps à la présence d'un virus pathogène pour l'homme ou l'animal, j'eus de suite l'idée que le principe dissolvant pouvait être un virus pathogène pour la bactérie » (*Ibid.*, p. 7).

⁶⁷ L'argument des « cercles », appelés par la suite également « tâches vierges », « plaques » ou encore « disques », est l'un des éléments importants ayant conduit d'Hérelle à défendre l'idée d'un agent particulaire, organisé et vivant, et d'Hérelle fait souvent mention de cet argument, associé à des séries d'expériences. William Summers a retracé l'évolution du vocabulaire de d'Hérelle à ce sujet au fil de ses publications (Summers 1999, note 10 du chapitre 4).

Ceci étant dit, il reste curieux que d'Hérelle n'ait pas eu les mêmes réserves que Twort quant à la nature vivante des virus en général, et de ce « virus » de bactérie en particulier. Nous montrons dans le paragraphe suivant en quoi le problème de la nature biologique de l'agent causal (impliqué dans le phénomène de Twort et dans le phénomène de d'Hérelle) n'était pas conçu dans les mêmes termes par ces deux chercheurs.

Le problème de la nature biologique du « bactériophage » ou « matériel transparent » : Twort et d'Hérelle

Après avoir exposé ses résultats, Twort prend comme *point de départ* l'incertitude qui règne alors au sujet de la nature des virus filtrables.

Tout d'abord, nous ne connaissons pas avec certitude la nature d'un virus ultramicroscopique. Cela peut être une minuscule bactérie qui ne croît qu'en présence de matériau vivant, ou cela peut être une toute petite amibe qui, comme les amibes ordinaires, s'épanouit au sein d'organismes vivants. D'un autre côté, il faut rappeler que le monde organique vivant s'est construit lentement en accord avec les théories de l'évolution, donc une amibe ou une bactérie doivent être reconnues comme étant des organismes hautement développés en comparaison des formes bien plus primitives qui ont un jour existé, et qui existent encore probablement à ce jour. Il est assez probable qu'un virus ultramicroscopique se situe quelque part dans ce vaste champ de vie moins organisé que la bactérie ou l'amibe. Il peut être du protoplasme vivant qui ne forme pas d'individus définis, ou une enzyme ayant la capacité de croître. (Twort 1915, p. 1242).

Un virus ultramicroscopique peut donc être soit un microorganisme vivant, soit une forme de vie ayant un degré d'organisation inférieur. Twort utilise donc le terme « virus ultramicroscopique » comme un terme se référant obligatoirement à *une forme de vie*. Il est intéressant de noter ici que l'auteur évoque à ce sujet la possibilité d'une enzyme capable de croître (il écrit un an après le premier article de Troland sur

l'enzyme catalytique) ou celle d'un protoplasme vivant, une hypothèse qui rappelle celle de Beijerinck.

Un autre point ici peut être souligné. Twort se réfère aux « théories de l'évolution ». Il ne précise pas exactement quelles théories, mais dans un contexte où les idées de Lamarck étaient en général très critiquées⁶⁸, en particulier sur l'idée de transmission des caractères acquis – pourtant également présente chez Darwin – il est probable qu'il fasse davantage référence aux idées de Darwin.⁶⁹ Mais ce qui nous intéresse ici, c'est la comparaison entre le virus ultramicroscopique et une forme primitive de vie.⁷⁰ Sans préciser si le virus pourrait être un être vivant primitif (rôle phylogénétique) ou s'il serait simplement relativement semblable ou analogue aux êtres vivants primitifs (rôle opérationnel), Twort souligne cependant, mais sans l'explicitier, la possibilité de relier conceptuellement l'étude des virus filtrables et celle de l'origine de la vie. Mais relativement au phénomène qu'il a observé en 1915, l'incertitude au sujet de la nature des virus ultramicroscopiques a pour conséquence d'empêcher Twort de conclure sur ce point.

En revanche, tout en restant prudent, Twort précise qu'un élément semble aller « contre l'idée d'une forme séparée de vie », et donner davantage de crédit à l'idée que l'agent causal est *dans* la bactérie, et de là, qu'il est un *produit* de celle-ci (potentiellement une enzyme).

Si un *micrococcus* blanc est déposé sur une plaque à plusieurs reprises, et qu'une culture pure est obtenue [à chaque fois], celle-ci pourra donner lieu à une bonne croissance du *micrococcus* blanc pendant des mois si elle est repiquée à

⁶⁸ Sur ce point, voir par exemple Mendelsohn 2002. Le cas français peut être considéré comme l'exemple d'une exception dans ce contexte, comme l'ont très bien montré notamment Richard Burian et Jean Gayon (Burian et al. 1988, Burian & Gayon 1999, Gayon & Burian 2004, Loison et al. 2017).

⁶⁹ Nous ne faisons ici qu'une hypothèse sur la position de Twort par rapport aux théories de l'évolution. De plus amples recherches seraient nécessaires pour préciser cette position. Sur les rapports entre les microbiologistes et les théories de l'évolution, on pourra consulter par exemple Summers 1991 et Mendelsohn 2002. Plus largement, sur le darwinisme, son histoire et les débats sur les mécanismes de l'hérédité et de l'évolution au début du 20^e siècle notamment, voir Bowler 1992 & 2005, Gayon 1992.

⁷⁰ Il est possible que Twort adopte, dans cette citation, une vision « progressiste » de l'évolution, allant du plus simple au plus complexe. Mais comme nous le verrons dans le chapitre suivant, l'idée que l'évolution puisse « régresser », c'est-à-dire aller dans le sens d'une réduction de la complexité (morphologique, fonctionnelle) d'une lignée d'êtres vivants, remettra en question la comparaison entre virus ultramicroscopique et forme « primitive » de vie.

intervalles réguliers sur des tubes frais ; à la fin, cependant, la plupart des cultures pures montrent un point transparent, et à partir de ce point le matériel transparent peut être obtenu à nouveau. Bien sûr, il est possible que le *micrococcus* n'ait jamais été libéré de la portion transparente, ou celle-ci pourrait être passée à travers le bouchon de coton et avoir contaminé le *micrococcus*, mais il est bien plus probable que le matériel ait été produit par le *micrococcus*. (Twort 1915, p. 1242)

Le fait qu'une culture *pure* finisse, sans que rien ne soit apparemment importé dans la culture, par faire apparaître un point transparent, à partir duquel on peut isoler le « matériel transparent » capable de reproduire à nouveau des zones transparentes sur une nouvelle culture, suggère que l'agent causal est *dans* la bactérie, et donc qu'il en est un *produit*. Twort n'élimine pas la possibilité d'une contamination extérieure, et envisage même que le matériel transparent ait en quelque sorte *toujours* été présent dans la bactérie, bien que lui étant originellement extérieur. Mais ces hypothèses ne convainquent pas Twort, pour qui cette expérience suggère que la bactérie *produit*, au bout d'un certain temps, ce matériel transparent. Si Twort maintient que l'hypothèse d'un virus ultramicroscopique « n'a pas été réfutée définitivement » (*Ibid.*, p. 1242), ce qui le fait pencher ici, c'est l'examen de l'*origine* de l'agent causal. Dans le raisonnement de Twort, si le matériel transparent est un produit bactérien, il n'est pas une « forme séparée de vie ». Cela n'exclut pas, notons-le, la possibilité d'un produit bactérien *vivant* (un produit vivant « non séparé » de la bactérie). En suggérant l'origine interne ou endogène de l'agent causal, Twort exclut ici davantage l'idée d'une forme de vie *séparée* que l'idée d'une forme de *vie*. S'il doute qu'il s'agisse d'un virus ultramicroscopique, c'est donc plus parce que celui-ci est une forme *séparée* de vie, que parce que celui-ci est une forme de vie.

Le point de départ de d'Hérelle est radicalement différent de celui de Twort. d'Hérelle ne part pas de l'incertitude au sujet de la nature des virus filtrables. Comme on l'a vu, en 1917, il part du constat que la lyse bactérienne se fait par « cercles », cercles qui plaident en faveur d'un germe vivant, et non d'une substance chimique. Mais pourquoi d'Hérelle ne doute-t-il pas de la nature vivante du « microbe invisible » ?

Est-ce parce qu'il est persuadé d'avoir affaire à une bactérie, à un protozoaire, ou à une amibe ? Il n'affirme rien de tel. Nous soutenons ici que, si d'Hérelle ne présente pas apparemment aucune réserve quant à la nature vivante du bactériophage, c'est parce que, même si le bactériophage *n'est pas* un microorganisme comme ceux déjà connus, il pourrait néanmoins être un être vivant. Autrement dit, la vie pourrait se manifester dans des formes plus petites de vie que celles qui sont alors connues. Si une telle démarche n'est pas explicite en 1917, d'Hérelle en donnera, onze ans plus tard, une expression claire dans le chapitre qu'il écrira au sein de l'ouvrage de Jérôme Alexander sur la chimie colloïdale. La théorie colloïdale lui a fourni un cadre dans lequel penser la « vie » du bactériophage, tout comme la théorie protoplasmique ou la théorie enzymatique de la vie ont pu avoir un écho discret dans les recherches de Twort. Cependant, une différence notable sépare l'approche de d'Hérelle et celle de Twort, différence liée au fait de se référer à la théorie colloïdale ou à la théorie protoplasmique : pour d'Hérelle, ces formes de vie plus petites sont obligatoirement de nature particulaire, alors que Twort envisage aussi la possibilité d'êtres vivants essentiellement fluides (protoplasme) et qui ne forment pas d'individus bien définis.

Dans le chapitre que d'Hérelle écrit en 1928, intitulé « Le Bactériophage, une micelle colloïdale vivante » (Chapitre 28), d'Hérelle rappelle d'abord les expériences qui prouvent que le bactériophage est particulaire⁷¹, puis celles qui permettent d'avoir

⁷¹ En mixant une certaine quantité d'une culture bien développée de *Vibrio cholerae* avec un très petite quantité d'un filtrat contenant « un principe bactériophagique » actif contre le *Vibrio* du choléra, mélange qui est ensuite réparti sur six boîtes de Pétri contenant de l'agar nutritif, d'Hérelle a observé après incubation que la surface de l'agar présentait une couche de bactéries *Vibrio cholerae* parsemée de disques parfaitement circulaires où la gélose est nue. « Cette expérience suggère l'hypothèse que le principe actif existe sous forme de corpuscules et que chaque disque clair sur la gélose représente un point où a été déposé l'un de ces corpuscules, lequel s'est développé aux dépens des bactéries environnantes et a formé une colonie » (d'Hérelle 1928, p. 536). Cette expérience des disques ou « plages » est complétée, afin de vérifier l'hypothèse, par une expérience à l'aide de tubes utilisant le même filtrat que dans l'expérience des disques. Après avoir déterminé la plus petite quantité de filtrat capable de dissoudre une certaine quantité de culture de *Vibrio cholerae*, le filtrat et la culture de bactéries sont mélangées et le mélange réparti dans dix tubes. Les résultats montrent qu'après incubation, trois tubes sont limpides alors que les sept autres présentent une culture normale de bactéries. En outre, des expériences ont permis de vérifier que ces sept tubes ne contenaient aucune trace du principe bactériophagique. L'auteur en conclut alors que « ces expériences prouvent que le principe bactériophagique est *particulaire*, c'est-à-dire qu'il existe sous la forme de corpuscules suspendus dans le liquide le contenant » (d'Hérelle 1928, p. 537). Selon ce raisonnement, si le principe

une estimation de sa taille à l'aide de filtres de différentes porosités, taille avoisinant celle d'une micelle de globuline, soit entre 20 et 30 μm (d'Hérelle 1928, p. 537). De là, d'Hérelle peut en conclure que le bactériophage est une micelle colloïdale. Mais est-il pour autant vivant ? C'est ici qu'entre en jeu l'importance de l'origine du bactériophage.

Tout cela montre que le corpuscule bactériophage est une simple micelle colloïdale, et que cette micelle a le pouvoir de se reproduire aux dépens des bactéries vivantes. Quelle est la nature biologique de cette micelle ? Le fait qu'elle se reproduise elle-même au cours de son action n'est pas suffisant en lui-même pour prouver sa nature vivante, car l'objection peut être soulevée, et a été soulevée, que le corpuscule pourrait être un produit dérivé des bactéries qui sont dissoutes [...]. (d'Hérelle 1928, p. 537)

La nature inerte ou vivante du bactériophage semble donc dépendre, dans une certaine mesure du moins, de son origine – endogène ou exogène. Comme nous l'avons mentionné plus haut, il y a ici un raccourci qui demande explication : en quoi l'origine du bactériophage pourrait avoir des conséquences sur sa nature ? C'est ce que nous examinons maintenant.

Origine et nature de l'agent responsable de la bactériophagie et de la lysogénie : débats et « styles de recherche »

L'historien et philosophe des sciences Ton van Helvoort a mis en évidence l'existence de deux « styles de recherche », opposés l'un à l'autre, sous-tendant les débats sur l'origine et la nature du « bactériophage » dans les années 1920 (Helvoort 1994b).

Par « style de recherche », Helvoort entend l'intrication particulière et complexe « des expérimentations, des techniques, des théories, des présuppositions, de la

bactériophagique avait été fluide et non particulière, il aurait en effet été impossible de l'isoler dans certains tubes et pas dans d'autres.

connaissance tacite, etc. » qui constitue l'approche particulière qu'un scientifique (ou une équipe de recherche) aura des phénomènes qu'il (elle) étudie (*Ibid.*, p. 96). Une telle approche n'a rien de fixe et n'est jamais donnée une fois pour toutes ; mais si elle évolue, elle reste parfois longtemps distincte d'autres approches ou « styles de recherche » qui existent à la même époque. Un style de recherche permet d'expliquer qu'un même « fait » ou un même « phénomène » puisse être interprété différemment : chaque style de recherche favorisera certaines méthodes, certaines techniques, certains concepts. Helvoort indique ainsi, en accord avec Ludwig Fleck qui avait proposé la notion de « style de pensée » [*thought style*], qu'

un style donne forme aux observations et aux définitions des 'faits' par le biais des membres individuels d'un 'collectif de pensée'. De cette manière, des restrictions sont placées sur le choix de problèmes scientifiques pertinents à résoudre et sur les méthodes par lesquelles cette résolution doit passer. Par conséquent, non seulement les concepts mais aussi l'appareil expérimental sont définis par un style de pensée particulier. (Helvoort 1994b, p. 97 ; Fleck 1979).⁷²

Dans une large mesure, nous nous sommes efforcée au cours de ce chapitre de rattacher les choix d'interprétation (notamment quant à la nature des virus filtrables) à des expériences, méthodes et techniques déterminées, mais aussi à des croyances et préférences plus individuelles. Ici, nous suivons dans une certaine mesure Helvoort en décrivant les deux styles de recherche qui ont dominé les débats sur l'origine et la nature des bactériophages dans les années 1920 : un style « exogène » et un style « endogène ».

Selon le premier, la bactériophagie était due à l'implication d'un agent exogène, d'un virus autonome, indépendant. Selon le second, le phénomène n'était pas à interpréter comme l'effet d'un agent autonome mais comme le « résultat d'un dérangement de la *physiologie (métabolisme) de la bactérie* » (Helvoort 1994b, p. 98).

⁷² Comme l'indique Helvoort (Helvoort 1994b, p. 97), la notion de « style de recherche » ici se rapproche à la fois de celle de « style de pensée » développée par Ludwig Fleck (1979), et de celle de « matrice disciplinaire » développée par Thomas Kuhn (2008 [1970]). Helvoort fait également un rapprochement entre le rôle des styles de recherche dans les controverses sur la nature des bactériophages et le rôle que Gerald Holton confère aux « *themata* » dans l'histoire de la physique (Helvoort 1994b, p. 98 ; Holton 1988).

L'agent causal était alors davantage pensé comme étant un produit du métabolisme de la bactérie. Les débats entre ces deux styles ont été intensivement étudiés (Helvoort 1994b ; voir aussi Summers 1999, chapitre 5 ; Galperin 1987 ; Varley 1986).

Cependant, deux précisions doivent être apportées à cette caractérisation et opposition des deux styles.

D'une part, nous verrons dans ce chapitre et également dans les suivants que certains travaux ne s'inscrivaient pas exactement dans cette dichotomie entre les deux styles, ou plutôt qu'ils la remettaient en question. Nous prendrons dans ce chapitre en particulier l'exemple des travaux d'Eugène et Élisabeth Wollman sur le phénomène de la « lysogénie ». En première approche, la lysogénie peut être décrite comme la capacité des bactéries à produire le principe lytique (le bactériophage) en l'absence de contamination extérieure par ce même principe lytique/bactériophage, et à transmettre cette capacité aux générations suivantes.⁷³ Un tel phénomène semble mettre en difficulté une explication exogène, car comment un virus ou un microbe parasite pourrait-il soudainement être produit par des bactéries alors même qu'il ne les a pas d'abord infectées ? La lysogénie jouera un rôle crucial dans les débats sur la nature des bactériophages (et de là, sur la nature des virus en général) et sur l'élaboration du concept de virus (voir le chapitre 5 notamment). Mais il est nécessaire de préciser dès maintenant que les sens donnés à ce mot, « lysogénie », ont parfois été très différents. Dans un article consacré aux travaux d'Eugène et Élisabeth Wollman sur la lysogénie, Jean Gayon et Richard Burian soulignent justement l'écart entre le sens donné au mot « lysogène » par Bordet et Ciuca – à qui on peut attribuer la naissance du mot – dans les années 1920 et le sens donné au mot « lysogénie » par André Lwoff dans les années 1950. Lwoff définit en 1953 la lysogénie comme « le pouvoir héréditaire de produire du bactériophage » (Lwoff 1953, p. 271).

Chez Bordet et Ciuca, l'idée est que certaines bactéries, devenues résistantes à l'action du principe lytique, acquièrent une « qualité lysogénique », consistant à sécréter indéfiniment la substance lytique [...]. Dans cette conception, le pouvoir

⁷³ Sur la lysogénie, son histoire et les travaux la concernant, voir notamment Galperin 1987 ; et les chapitres 3 et 5 de cette thèse.

lytique, qui résulte d'une variation pathologique (« viciation nutritive héréditaire »), est en outre transmissible aux cellules-filles et est donc « héréditaire ». C'est Lwoff qui montrera avec ses collaborateurs que les bactéries lysogéniques ne libèrent en réalité le phage qu'en étant elles-mêmes lysées. Cette idée n'est pas présente chez Bordet et Ciuca. (Gayon & Burian 2017, pp. 38-39)

Entre les conceptions de Bordet et Ciuca d'une part et de Lwoff d'autre part, il y a bien une idée commune : la lysogénie est une capacité des bactéries à produire la « substance lytique » / le « bactériophage » et à transmettre cette capacité (« héréditaire »). Cependant, les mécanismes et les entités ne sont pas les mêmes : la « substance lytique » de Bordet et Ciuca est très différente du « bactériophage » de Lwoff ; l'association entre résistance bactérienne au principe lytique et acquisition du caractère lysogène sera fortement remise en cause, notamment par les Wollman ; et le rapport entre la lyse bactérienne et la libération des phages (et le nombre de phages libérés) feront également l'objet de débats, comme nous le verrons (chapitre 5). Pour toutes ces raisons, le terme « lysogénie » est systématiquement à replacer dans le contexte des travaux de celles et ceux qui utilisent ce mot à un moment donné.

D'autre part, la caractérisation des styles exogène et endogène faite ci-dessus doit être légèrement amendée. En effet, le style endogène ne saurait être compris précisément s'il est décrit uniquement comme postulant une perturbation physiologique de la bactérie qui conçoit l'agent de la bactériophagie comme un produit du métabolisme de la bactérie. En effet, comme le soulignent Gayon et Burian (2017), certaines approches endogènes de la bactériophagie concevaient le bactériophage non comme un produit du métabolisme bactérien mais plutôt comme un gène (Bail 1925a) ou un « facteur héréditaire » (Wollman 1925 & 1927).

[...] deux grandes familles de théories se sont affrontées au sujet de la nature du principe lytique : d'une part, des théories exogènes ou « parasitaires » ou « virales », considérant que l'agent lytique est un parasite vivant (théorie du « microbe bactériophage ») ; d'autre part, des théories endogènes postulant que le pouvoir lytique est une propriété héréditaire des bactéries elles-mêmes. Les théories endogènes furent, très tôt, elles-mêmes de deux sortes : la première

rassemble les théories enzymatiques (dont Bordet et ses collaborateurs ont donné le modèle); la seconde regroupe les théories que l'on appela assez vite « génétiques », ce terme référant à des particules héréditaires analogues aux facteurs mendéliens. Selon Burnet, qui joua un rôle de premier plan dans cette histoire, cette conception « génétique » trouve son origine chez Oskar Bail. Selon Bail, chaque nouvelle particule de phage représente une unité définie au sein de la substance héréditaire chromatique de la bactérie, ce qui implique que la lyse bactérienne libère un et un seul phage dans le milieu. (Gayon & Burian 2017, p. 39)⁷⁴

En examinant les débats entre approches exogène et endogène de la bactériophagie et de la lysogénie, notre objectif ici est de comprendre comment et pourquoi l'*origine* présumée de l'agent causal (exogène ou endogène) a été associée à des hypothèses sur sa *nature*, vivante ou non vivante. Nous montrerons que l'une des raisons essentielles de cette association réside dans la nécessité d'expliquer la *multiplication* ou *reproduction* de l'agent causal. En d'autres termes, si l'origine est endogène, alors il est plus probable que la multiplication de l'agent soit le fait de la bactérie; « donc » l'agent causal est dépendant de la bactérie pour son fonctionnement; « donc » il n'est pas vivant. Le lien entre une hypothèse sur l'*origine* de l'agent causal et la *nature* présumée d'une entité se fait ainsi par le biais du *fonctionnement* (multiplication, métabolisme, etc.) et en particulier de l'*indépendance* ou *dépendance* de ce fonctionnement vis-à-vis de l'hôte.

L'affirmation de d'Hérelle selon laquelle le bactériophage serait un microbe vivant a été critiquée pour la première fois en 1920 par Tamezo Kabeshima, microbiologiste japonais travaillant sur les maladies épidémiques, l'immunité et les vaccins, en visite à l'Institut Pasteur en 1919-1920, où il a travaillé aux côtés de d'Hérelle (Summers 1999, pp. 61-63). Dans un article intitulé « Sur un ferment d'immunité bactériolysant, du

⁷⁴ Sur les différences entre Oskar Bail et les Wollman sur la question de l'identification de l'agent lytique à un « gène », voir Gayon & Burian 2017, en particulier pp. 41-45. Nous citons ici, comme exemple de théorie endogène « génétique », deux mémoires écrits par Eugène Wollman. Cependant, ce rattachement est à prendre avec précaution, non seulement parce que les Wollman ont plutôt parlé, à propos de l'agent lytique impliqué dans la bactériophagie, de « facteur héréditaire » que de gène, mais surtout parce que leur position, comme nous le montrerons, a conduit à remettre en question la dichotomie entre approches exogène et endogène de la lysogénie.

mécanisme d'immunité infectieuse intestinale, de la nature du dit "microbe filtrant bactériophage" de d'Hérelle », Kabeshima a soutenu que le bactériophage était en réalité une enzyme, un « ferment ». Cette affirmation reposait d'abord sur l'action du « ferment » qui serait analogue à une digestion : « une quantité extrêmement petite suffit à dissoudre en un temps très court une quantité relativement grande de bactéries ; ce fait peut être considéré comme un phénomène de digestion » (Kabeshima 1920, p. 220). Les caractéristiques physiques de l'agent (résistance à 70°C pendant plusieurs heures, résistance à la précipitation par l'alcool ou l'acétone, etc.) confortaient Kabeshima dans son interprétation : « dans ces conditions, il faut conclure que le bactériophage n'est pas un être vivant [...] ; en somme, ce n'est rien d'autre qu'une sorte de catalyseur » (*Ibid.*, p. 221).

Mais contrairement à l'hypothèse d'un bactériophage vivant, parasite obligatoire de la bactérie, l'hypothèse de Kabeshima semblait rendre difficile l'explication de la multiplication de l'agent, et de sa transmissibilité en série. Pour en rendre compte, Kabeshima a suggéré que ce catalyseur induisait la production, par les bactéries, d'enzymes *autolytiques* qui lysaient les bactéries les ayant produites (par définition) mais induiraient également la production de nouvelles enzymes autolytiques par les bactéries environnantes (elles joueraient donc également le rôle du catalyseur). La démarche de Kabeshima consistait donc à décrire d'abord le bactériophage comme un ferment non vivant, sur la base d'une analogie (digestion) et de caractéristiques chimiques et physiques ; et de là à proposer une hypothèse sur son origine. Or, s'il s'agit d'un ferment non vivant, n'étant pas capable de *se reproduire*, il semble naturel de penser qu'il est *produit* par quelque chose d'autre que lui, en l'occurrence la bactérie. L'inférence qui va de la nature à l'origine du « ferment » passe par une hypothèse sur sa multiplication, multiplication qui serait *dépendante, non autonome*.

C'est également une conception endogène de l'origine du « bactériophage » qu'ont défendue dès 1920 Jules Bordet, directeur de l'Institut Pasteur de Bruxelles et Prix Nobel 1919 pour la théorie des réactions sérologiques, et son collègue Mihai Ciuca.

⁷⁵Leur conception de la nature et de l'origine du « véritable microbe d'immunité » (d'Hérelle 1917, p. 374) prend source dans deux séries d'expériences. La première série confirma les résultats de d'Hérelle. Utilisant une approche développée par Richard Pfeiffer,

ils injectèrent une culture de *Bacillus Coli* dans la cavité abdominale d'un cochon d'Inde puis recherchèrent ensuite au sein de l'exsudat intrapéritonéal (c'est-à-dire le fluide sécrété dans la cavité abdominale en réponse à l'infection) une activité antibactérienne. (Summers 1999, p. 64 ; Bordet & Ciuca 1920a ; Pfeiffer & Issaëff 1894)

Ils y trouvèrent bien une activité lytique envers les bactéries injectées, et celle-ci était bien transmissible en série. La seconde série d'expériences les conduisit cependant à douter de l'interprétation de d'Hérelle. Les colonies bactériennes obtenues à partir des cultures secondaires (bactéries qui survivaient ou apparaissaient après la lyse des autres bactéries) étaient morphologiquement différentes, plus virulentes sur animaux, « et, le plus important, produisaient le principe lytique même après un long moment sans contact avec le matériau original provenant de l'exsudat péritonéal » (Summers 1999, p. 65). Comment expliquer que ces bactéries, sans être exposées au principe lytique ou « bactériophage », le *produisent* ? Comment expliquer que ce principe lytique *apparaisse* au sein d'une culture de bactéries qui n'y est pas exposée ?

L'interprétation de Bordet et Ciuca, contrairement à celle de Kabeshima, prend ainsi racine dans un doute quant à l'*origine* du principe lytique, avant même d'avoir préjugé de sa *nature*. Comme le note Summers,

l'interprétation de Bordet se centra sur deux observations expérimentales : l'activité lytique apparaissait lors de l'interaction de la bactérie avec l'hôte animal infecté, et ensuite, les colonies bactériennes, même isolées sur des couches

⁷⁵ Comme le notent Gayon et Burian, Jules Bordet « venait de recevoir cette année-là [1920] le prix Nobel de physiologie ou médecine pour ses découvertes immunologiques sur l'alexine (plus tard nommée « complément »), un complexe de molécules essentiel pour l'immunité innée, et actif dans des phénomènes de bactériolyse – ce qui explique l'intérêt que Bordet manifesta pour le “phénomène de d'Hérelle”, un phénomène naturel de lyse bactérienne » (Gayon & Burian 2017, p. 37).

d'agar, retenaient la capacité de donner naissance à l'activité lytique lors de cultures en série. Bordet appela ces bactéries « lysogéniques » (Summers 1999, p. 65)

Pour expliquer ces deux observations, Bordet et Ciuca suggérèrent que l'activité lytique était d'origine bactérienne. Plus précisément, quelque chose, lors de l'interaction entre bactéries et animal hôte (première observation), « activerait »⁷⁶ les bactéries et perturberait leur métabolisme : celles-ci produiraient alors un agent lytique. Une fois activées, les bactéries conserveraient la possibilité de produire le matériel lytique (bactéries « lysogéniques » ; deuxième observation). En outre, ce « quelque chose » qui activerait les bactéries pourrait être un produit sécrété par les leucocytes, ceux-ci étant abondamment présents suite à l'injection des bactéries (Bordet & Ciuca 1920b ; Summers 1999, pp. 64-66 ; Helvoort 1994b, pp. 102-104). Dans cette explication, la bactériophagie a donc deux causes : l'une est extérieure à la bactérie car elle réside dans une interaction de la bactérie avec son environnement, interaction qui *active* la bactérie ; l'autre est proprement bactérienne car elle est un produit bactérien, produit qui *lyse* la bactérie. La bactériophagie a donc deux origines possibles, selon que les bactéries sont déjà activées ou non. Si un agent extérieur intervient dans l'hypothèse de Bordet et Ciuca, ce n'est pas, comme pour d'Hérelle, pour expliquer la lyse bactérienne (la bactériophagie) mais seulement pour rendre compte d'une activation préalable des bactéries.

Helvoort souligne bien que cette première interprétation de la bactériophagie par Bordet et Ciuca a évolué par la suite. Ce qui a conduit Bordet à reconsidérer la cause de l'activation des bactéries, ce sont des travaux sur les bactéries lysogéniques (Helvoort 1994b, p. 103). De produit leucocytaire, la cause de l'activation des bactéries a ensuite été interprétée comme le résultat d'un antagonisme bactérien ou interaction entre différentes espèces bactériennes (Bordet 1923), puis comme le produit de l'interaction entre différents variants d'une même souche de bactéries (Bordet 1924).

M. Lisbonne et L. Carrère, qui travaillaient à Montpellier, avaient observé que des bacilles de *Shiga* pouvaient être utilisés comme indicateurs pour révéler le

⁷⁶ Bordet et Ciuca parle de « viciation nutritive » des bactéries (Bordet & Ciuca 1920b).

caractère lysogénique de certaines bactéries *B. coli* et *B. proteus*. En 1923, Bordet, en accord avec ces observations, défendit l'idée que l'autolyse bactérienne transmissible était apparemment indépendante de la présence des leucocytes et devait être attribuée à un *antagonisme bactérien*. Peu de temps après, il s'éloignait également de ce point de vue. La raison était que des cultures pures de bactéries pouvaient produire spontanément le principe lytique (lysogénie), et aucune relation antagoniste entre des souches différentes de bactéries ne semblait nécessaire. Ainsi, l'hypothèse d'un antagonisme bactérien fut remplacée par l'hypothèse que l'« évolution » d'une culture bactérienne était influencée par la variation bactérienne, et que l'interaction entre les variants bactériens pouvait produire le principe lytique transmissible. (Helvoort 1994b, p. 503)⁷⁷

Là où d'Hérelle voyait un agent exogène, Bordet et Ciuca supposaient donc un agent endogène. Ceci est en partie expliqué par le style de recherche adopté par chacun : d'Hérelle avait une approche essentiellement fondée sur les concepts, méthodes et techniques de la bactériologie ; mais Bordet et Ciuca avaient une approche davantage physiologique et immunologique (Helvoort 1994b, p. 105 ; Helvoort 1992). Supposer une origine endogène du principe lytique a alors conduit ces deux chercheurs à expliquer sa multiplication par le fait d'être produit en grande quantité par les bactéries. Et pour expliquer la transmissibilité de cet agent lytique par des filtrats ne contenant aucune bactérie capable de les produire, Bordet et Ciuca ont supposé que cet agent était capable de déclencher sa propre synthèse par des bactéries susceptibles. Ici, l'agent, même s'il déclenche sa production, n'en est pas l'« auteur », le sujet : c'est la bactérie qui le produit. C'est sans doute pour cette raison que Bordet et Ciuca ont conclu que l'agent lytique était *non vivant*. Encore une fois, le lien entre origine et nature du bactériophage semble passer par un intermédiaire conceptuel : une hypothèse sur le fonctionnement (ici, le processus de production et de multiplication). Et c'est parce que cette multiplication est dirigée non par le principe

⁷⁷ L'intervention ici d'une hypothèse sur la variation bactérienne pour rendre compte de l'autolyse bactérienne et de la production, par les bactéries, du principe lytique, est à replacer dans le contexte des débats sur la variation, l'évolution et la classification des bactéries (Summers 1991 ; voir également Amsterdamska 1991, Mendelsohn 2002).

lytique mais par la bactérie que celui-ci est conçu comme dépendant, et donc non vivant. La véritable *cause* de sa reproduction n'est pas lui-même.

Comme nous l'avons vu, le point de départ de d'Hérelle, davantage imprégné par un style de recherche bactériologique, voyait dans le bactériophage un microbe extérieur à la bactérie. L'extériorité de l'agent semblait s'imposer du fait que d'Hérelle avait d'abord étudié les bactéries *seules* (par leur isolement et culture) – à la différence des chercheurs qui ont repris ses travaux – pour s'apercevoir seulement ensuite que, dans certaines circonstances, un autre agent intervenait (notamment dans la convalescence de la dysenterie bacillaire). A cette origine extérieure, d'Hérelle ajoutait une nature vivante du bactériophage – mais sans déduire directement l'une de l'autre : c'est par l'observation des cercles ou disques qu'il inférait que le virus était vivant.

Or c'est précisément ce point qu'a mis en difficulté André Gratia, chercheur rattaché au laboratoire de Simon Flexner à Rockefeller, en 1921.

Gratia réalisait apparemment, comme aucun critique de d'Hérelle ne l'avait fait, que la formation des plaques par le bactériophage apparaissait comme un point crucial en faveur de l'hypothèse d'un ultravirus. (Summers 1999, p. 73)

Travaillant sur la « dissociation » (mutation) microbienne, Gratia a proposé une explication des plaques et de leur formation qui était compatible avec la position de Bordet et Ciuca. Si les bactéries d'une culture donnée sont hétérogènes et subissent des dissociations spontanées, alors seules quelques-unes sont « dans un état de susceptibilité qui peut conduire à la 'viciation nutritive' [activation] nécessaire pour induire la production du principe lytique. Ces quelques bactéries produiraient alors la lyse de manière locale, ce qui en retour causerait la lyse de la région de la culture qui entoure la cellule 'viciée' lorsque le principe lytique atteindrait des concentrations au-dessus du seuil [de tolérance] de la majorité des cellules » (Summers 1999, p. 73, Gratia 1921). Cette hypothèse permet de maintenir la nature chimique et non vivante de l'agent, tout en rendant compte de la formation de plaques.

Cependant, d'Hérelle conçut en 1921 une expérience qui lui permit de réaffirmer que les plaques étaient dues au bactériophage *vivant* et non aux bactéries susceptibles et « viciées » : dans dix tubes, il plaça une quantité identique d'un filtrat dilué obtenu à partir d'une culture lysée de bactéries, et une quantité différente de bactéries (*Shiga*). Ainsi, si les plaques sont le fait de bactéries viciées, alors le nombre de plaques devrait varier selon les tubes – si l'on considère qu'il y a un pourcentage à peu près constant de bactéries susceptibles. Si au contraire le nombre de plaques dépend des bactériophages, alors ce nombre devrait être le même pour tous les tubes, puisque chacun contient le même nombre de bactériophages. Or c'est bien le cas.

Ces expériences montrent que l'élément actif, l'origine des plaques, est contenu uniquement dans le bactériolysat ; que cet élément actif est composé de particules qui sont disposées sur l'agar en des points définis ; que ces particules sont capables d'auto-multiplication, indépendante de l'action en séries, et donnent naissance à des colonies. L'élément actif ne peut donc qu'être un ultramicrobe parasite des bactéries. Cette expérience suffit, par elle-même, à démontrer la nature vivante du bactériophage (d'Hérelle 1921, cité par Summers 1999, p. 73)

L'opposition entre Gratia et d'Hérelle portait ici davantage sur la nature de l'agent lytique (Gratia soutenait fortement qu'une substance non vivante pourrait expliquer aussi bien le phénomène qu'une substance vivante), et non sur son origine.⁷⁸

La question de l'origine prenait cependant une importance considérable dans le cas de la lysogénie : comment d'Hérelle pouvait-il expliquer que certaines bactéries soient capables de « produire » le bactériophage, alors qu'elles n'étaient pas en contact avec lui ? Pour d'Hérelle, les bactéries ne conserveraient aucunement une capacité à produire le bactériophage (ce qui serait reconnaître l'origine endogène de celui-ci !), mais leurs cultures pourraient être, en dépit des précautions expérimentales, contaminées par un bactériophage exogène.

⁷⁸ Pour un autre point important de test de la nature vivante de l'agent lytique – est-il soumis aux mêmes conditions d'inactivation et de destruction par le système immunitaire que le sont les microorganismes connus ? – ayant opposé Bordet et Ciuca à d'Hérelle, voir Summers 1999, pp. 68-69.

Puisqu'il était capable de fabriquer des bactéries lysogéniques en mélangeant bactériophage et bactéries, et puisque parfois une bactérie lysogénique pouvait être séparée du bactériophage, il concluait qu'une bactérie lysogénique était simplement un mélange d'une bactérie et d'un bactériophage. (Helvoort 1994b, p. 105)

En 1926, d'Hérelle proposa également de concevoir la possibilité d'une relation symbiotique entre bactérie et bactériophage. S'appuyant sur le fait qu'il était très difficile d'isoler, à partir de certaines souches bactériennes, un « principe bactériophage », et rappelant l'existence courante de symbiose dans le monde microscopique, il affirmait ainsi que,

même si des espèces bactériennes renfermaient *normalement* le principe bactériophage, on ne pourrait considérer ce fait comme une preuve que ce principe provient de la bactérie elle-même : il pourrait y avoir symbiose entre le bactériophage et la bactérie, tous deux êtres vivants. (d'Hérelle 1926, p. 288)

Dans les différents points de désaccords que nous avons exposés ici, il apparaît donc clairement que les hypothèses sur la nature et l'origine de l'agent lytique ou bactériophage sont souvent liées l'une à l'autre, par le biais d'une hypothèse intermédiaire portant sur le mécanisme de (re-)production de l'agent. Cependant, les deux problèmes restent distincts, et on pourrait envisager qu'une origine endogène soit compatible avec une nature vivante, ou qu'une origine exogène soit compatible avec une nature non-vivante de l'agent.

C'est par exemple ce que laissait entendre Twort, dont Summers indique qu'il « n'était pas dogmatique et semblait ouvert à plusieurs possibilités » (Summers 1999, p. 76). Ainsi, Twort écrivait en 1922 :

il est aussi possible qu'un virus ultramicroscopique soit de la nature d'une enzyme, et si c'est le cas, la source originelle d'un tel virus pourrait être la cellule qu'il infecte. (Twort 1922, *in* Summers 1999, p. 76)

Cette première conciliation joue sur le fait qu'un ultravirus pourrait être plus proche d'une enzyme que d'un microbe, et semble à première vue favoriser l'hypothèse d'une

origine endogène au détriment de la nature vivante de l'agent. Pourtant, ce n'est pas forcément le cas, comme Twort l'indiquait en 1915 et comme il le réaffirme en 1923 :

un virus ultramicroscopique appartient à l'une ou plusieurs de ces formes de vie qui, à l'échelle de l'évolution, sont situés entre les simples enzymes et les bactéries. (Twort 1923, *cit. in* Summers 1999, p. 77)

Forme(s) de vie intermédiaire, le virus ultramicroscopique impliqué dans la bactériophagie pourrait alors avoir une origine endogène, et néanmoins être vivant. La conciliation entre origine endogène et nature vivante se fait ici sur la base d'une révision de ce qu'on appelle la « vie ».⁷⁹

Les travaux d'Eugène et d'Élisabeth Wollman offrent un autre exemple de remise en question de l'association entre origine *endogène* et nature *non vivante* de l'agent lytique ou bactériophage. Mais ces travaux ont également pour particularité de déconstruire dans une certaine mesure la dichotomie entre origines exogène et endogène. Gayon et Burian résument ainsi la contribution d'Eugène Wollman.⁸⁰

Wollman fut l'un des premiers à donner des arguments expérimentaux convaincants en faveur de l'hypothèse selon laquelle les bactéries lysogènes ne contiennent pas de phage libre. C'est pourquoi, s'étant convaincu par ailleurs par ses études sur les caractères physiques des phages qu'il existait bien des particules virales non réductibles à des composants ordinaires des cellules bactériennes, il s'engagea dans des réflexions qui le menèrent, *in fine*, à la théorie

⁷⁹ Un autre exemple de conciliation est rapporté par d'Hérelle lui-même. Oskar Bail suggérait également que l'agent lytique était normalement produit par la bactérie (origine endogène) et était vivant : il s'agirait de chromatine modifiée qui, ayant perdu sa capacité de reconstruction, serait alors uniquement capable de dissolution, ce qui en ferait un bactériophage. Si cette chromatine modifiée est indispensable au fonctionnement ou à la survie de la bactérie, alors elle sera activée et la bactérie sera dissoute. En revanche, si cette chromatine n'est pas indispensable à la survie de la bactérie, celle-ci ne l'activera pas et deviendra résistante (Bail 1925b ; *in* d'Hérelle 1926, pp. 294-295). Si l'on admet que la chromatine, ainsi modifiée, peut être conçue comme vivante, alors l'agent lytique est bien vivant tout en ayant une origine endogène. Sur la position de Bail et les travaux qui l'ont influencée, en particulier ceux de Gildermeister et Herzberg, voir par exemple Galperin 1987, en particulier pp. 187-189.

⁸⁰ Dans leur article, Gayon et Burian analysent précisément la place d'Élisabeth Wollman dans les travaux sur la bactériophagie et la lysogénie, en montrant qu'elle est « typique de ces femmes de sciences qui ont vécu dans l'ombre de leur mari » (Gayon & Burian 2017, p. 33) mais que, formée à la physique et à la chimie, elle a joué un rôle essentiel dans leurs travaux communs, et en particulier dans la conception des hypothèses.

selon laquelle la variation qui rend la bactérie autolytique repose sur une entité qui a un cycle de développement à « deux phases. » (Gayon & Burian 2017, p. 42)

Pour comprendre l'élaboration de cette théorie des « deux phases » et la manière dont elle remet en question l'opposition entre origines exogène et endogène, Gayon et Burian retracent l'itinéraire des recherches d'Eugène et Élisabeth Wollman, en montrant que leur interprétation de la lysogénie et de la bactériophagie était d'abord proche de celle de Bordet et Ciuca tout en étant influencée par les idées de Darwin, en particulier l'idée de la pangenèse et de l'existence de « gemmules » porteuses de l'hérédité.⁸¹ En d'autres termes, la capacité héréditaire des bactéries à produire l'agent lytique et à s'autolyser était interprétée par Wollman dans le milieu des années 1920 comme une variation héréditaire et contagieuse des bactéries, variation portée par des gemmules ou facteurs héréditaires et pouvant être transmise soit directement de cellule-mère en cellule-fille, soit indirectement de cellule en cellule par l'intermédiaire du milieu. Ce deuxième type de transmission sera appelée en 1925 « parahérédité » par Eugène et Élisabeth Wollman (Wollman & Wollman 1925). Wollman faisait ainsi le rapprochement entre les variations des bactéries modifiées par l'agent ou principe lytique – l'auteur n'utilisait pas encore le mot « bactériophage », trop associé à l'idée d'un virus parasite exogène – et les facteurs mendéliens, supports matériels de l'hérédité (Gayon & Burian 2017, pp. 42-44).

Cependant, dès 1927, comme le font encore remarquer Gayon et Burian, Wollman utilise à la fois le vocabulaire de d'Hérelle (« bactériophages ») et celui de Bordet (bactéries « lysogènes »). « Les bactéries vraiment résistantes sont dénuées de toute affinité pour les bactériophages et ne les reproduisent pas [...]. Les cellules "résistantes lysogènes" paraissent être un mélange de formes résistantes et sensibles » (Wollman 1927, p. 912, note 2).

Ceci veut dire qu'à cette date, Wollman ne peut plus être rangé ni dans la catégorie des théories endogènes ni dans celle des théories exogènes : la citation

⁸¹ L'hypothèse de la pangenèse de Darwin conçoit l'hérédité comme étant portée par des « gemmules », petits grains émis par les cellules, grains qui « circulent dans l'organisme et se développent ultérieurement en cellules semblables à celles dont ils dérivent » (Gayon & Burian 2017, p. 43 ; voir également Lherminier 1998, pp. XVIII-IX).

ci-dessus montre qu'il retient quelque chose des deux théories : de la théorie du bactériophage, il retient l'idée de corpuscules individualisés (mais par pour autant l'idée d'un microbe parasitaire) ; de Bordet, il retient la notion de variation bactérienne. (Gayon & Burian 2017, p. 46)

Ainsi, en 1927, Wollman précise son hypothèse qu'il appelle « hypothèse des facteurs héréditaires », tout en reconnaissant que cette hypothèse reste spéculative. Le bactériophage est alors supposé être un « facteur » héréditaire capable de se libérer du milieu intracellulaire et de se transmettre aux cellules environnantes susceptibles.

Considérons une variation cellulaire quelconque. Elle peut être la conséquence d'un ensemble de modifications survenues dans la constitution de la cellule ou bien être liée à un territoire extrêmement limité et bien localisé du contenu cellulaire. La parcelle modifiée devient – c'est le cas pour les caractères mendéliens – le support matériel ou le « facteur » de la variation considérée. Supposons que le « facteur » en question soit relativement stable, il ne sera plus obligatoirement lié au milieu intracellulaire. Mis en liberté, il pourra conférer le caractère dont il est le support à des cellules normales de la même espèce ou même d'espèces voisines. C'est ce qui se passe, d'après notre hypothèse, dans la bactériophagie. (Wollman 1927, p. 915 ; *cit.in* Gayon & Burian 2017, p. 47)

Formulée ainsi, l'hypothèse est véritablement hybride : le bactériophage a certes une origine endogène (il est un facteur cellulaire héréditaire, même si les Wollman restent prudents et ne l'identifient pas nécessairement à un gène) ; mais il peut être « mis en liberté » par rapport à sa cellule d'origine et se transmettre de manière semblable à une entité infectieuse (parahérédité). Cette hypothèse fournit non seulement un exemple fascinant de réflexion sur les rapports entre hérédité et infection⁸², mais surtout, en décrivant le bactériophage comme un « facteur » cellulaire possédant une certaine liberté, elle conduit Eugène Wollman à questionner la nature de certaines entités parfois qualifiées de « virus filtrables », tels le bactériophage bien sûr, mais aussi le virus de la mosaïque du tabac ou encore le virus

⁸² Voir à ce sujet Gaudillière & Löwy 2001.

du Sarcome de Rous. Ainsi, à propos du groupe encore fragile des virus filtrables ou invisibles, Wollman propose de faire la distinction entre les « vrais » virus (au sens de microbes parasites étrangers à l'organisme infecté) et des « éléments d'origine cellulaire associés aux manifestations de l'hérédité » (Wollman 1928, p. 56 ; *cit. in* Gayon & Burian 2017, p. 48). Ce faisant, Wollman procède à

ce que l'on peut appeler une double extension conceptuelle : extension du concept de facteur héréditaire (au sens de la génétique) et extension (ou peut-être plus radicalement, éclatement) du concept usuel de « virus ». C'est-à-dire que certains corpuscules considérés comme des virus pourraient bien ne pas être des microbes parasites, mais des structures étroitement dépendantes de la cellule qu'elles infectent pour leur production et reproduction. (Gayon & Burian 2017, p. 48)

À notre connaissance, les Wollman ont refusé d'appeler « virus » les bactériophages – à l'inverse de Lwoff – c'est pourquoi nous pensons ici qu'il s'agit davantage d'un « éclatement » de la catégorie « virus » que d'une extension. Pourtant, il reste que leurs travaux et leur hypothèse concernant la nature des bactériophages apparaît comme une tentative pour faire place à une nouvelle catégorie d'entités ne pouvant être identifiées ni aux « virus filtrables » ni aux « gènes » ou facteurs héréditaires ne possédant pas de « liberté ». En outre, il est essentiel de souligner que le refus d'assimiler les bactériophages aux virus – compris au sens de microbes filtrables – ne signifiait pas que les Wollman considéraient les bactériophages et autres « facteurs » à la fois infectieux et héréditaires comme étant strictement non vivants. En 1932, ils caractérisaient justement ceux-ci comme étant de la « substance vivante ».

Les bactériophages étant, dans *l'hypothèse des facteurs héréditaires*, de la substance vivante, il n'y a rien d'étonnant à ce qu'ils en présentent les attributs (Wollman & Wollman 1932, p. 72)

Par « attributs » du vivant, les auteurs semblent désigner ici essentiellement la capacité d'être multipliés et une certaine « autonomie » dans le milieu extérieur (Gayon & Burian 2017, p. 51). Il existerait ainsi, dans la conception des Wollman, une certaine continuité entre la substance vivante (contenue dans les cellules) et l'être

vivant (la cellule elle-même), continuité qui permettrait d'attribuer à la substance vivante des attributs semblables à ceux de la cellule (multiplication, autonomie). Sur ce point encore, Lwoff se distinguera dans les années 1950 des Wollman, dont les travaux ont pourtant fortement influencé les siens : car Lwoff fera une distinction nette entre l'être organisé *donc* vivant (la cellule, l'organisme) et ce qui ne possède pas l'indépendance caractéristique de cet être organisé vivant (les organistes cellulaires, les « virus »). Pour les Wollman en revanche, la vie ne semble pas spécifiquement rattachée à la notion d'indépendance ou d'autonomie, et elle n'est pas la propriété unique des cellules et des organismes.

Les Wollman ont présenté leur hypothèse comme permettant de résoudre les difficultés propres aux théories endogènes (expliquer la multiplication de l'agent et sa transmission en série) et exogènes (expliquer la lysogénie par exemple), faisant des bactériophages des entités d'origine cellulaire mais possédant une certaine liberté par rapport à la cellule d'origine. Cette hypothèse a été parachevée à la fin des années 1930, où cet aspect duel des bactériophages a pris corps dans l'idée des « deux phases ». Nous reviendrons sur cette version finale de l'hypothèse et son importance (notamment sur les travaux de Lwoff et de ses collaborateurs), mais on peut d'ores et déjà préciser qu'elle s'appuyait sur un argument fourni par l'étude des propriétés antigéniques des phages. En particulier, des expériences faites à l'aide du lysozyme (protéine impliquée dans la défense contre les infections bactériennes) ont montré que lors de la destruction d'une bactérie lysogène par le lysozyme, il n'était possible de trouver aucun bactériophage, c'est-à-dire aucune entité possédant les propriétés chimiques, physiques et antigéniques associées aux bactériophages extracellulaires. Cela a conduit les Wollman à supposer que les bactériophages pouvaient exister sous deux « phases » ou états : un état « mûr », où les bactériophages sont présents « sous la forme de corpuscules doués d'un caractère antigénique propre et totalement résistants à l'action du lysozyme » ; et un état « latent », où les bactériophages ne lysent pas les bactéries et ne sont pas décelables par le lysozyme (Wollman & Wollman 1937 ; Gayon & Burian 2017, p. 53).

L'hypothèse des Wollman, souvent interprétée par leurs contemporains comme une hypothèse génétique sur la nature des bactériophages (Gayon & Burian 2017, p. 52), a véritablement cherché à dessiner une alternative à la dichotomie « endogène – non vivant »/ « exogène – vivant. » Jusqu'à la fin des années 1920, cependant, l'origine endogène restait majoritairement associée à l'hypothèse d'une nature non vivante de l'agent lytique, et l'origine exogène majoritairement associée à l'hypothèse d'une nature vivante du bactériophage.

En 1926, d'Hérelle propose une classification des hypothèses *possibles* quant à la « nature intime » des corpuscules bactériophages (d'Hérelle 1926, Deuxième Partie, Chapitre II), classification qui met en évidence le peu de représentation d'hypothèses échappant à cette dichotomie endogène/exogène. Cette classification est aussi l'occasion pour d'Hérelle de critiquer (positivement et négativement) une par une les hypothèses différentes de la sienne, et de défendre celle-ci contre les objections qui lui ont été faites. L'une des réponses aux objections est particulièrement révélatrice de la démarche qu'il adopte. À l'objection selon laquelle le bactériophage résiste aux antiseptiques comme le ferait une entité non vivante, d'Hérelle répond que la résistance du bactériophage est celle des spores, « êtres sur la nature desquels aucun doute n'est possible » (*Ibid.*, pp. 298-299). Et quand bien même sa résistance excèderait celle des spores, ajoute-t-il, cela ne prouverait rien : comme Spallanzani l'avait montré, il existe des êtres microscopiques, les rotifères, qui suite à une dessiccation peuvent être très résistants (phénomène qu'on qualifie aujourd'hui de « vie latente »).⁸³ Mais dans des conditions propices, ces rotifères semblent reprendre vie, et c'est pourquoi l'on n'a pas douté de leur nature vivante.

On les voyait ensuite s'agiter. Tout est là : trop nombreux sont encore les biologistes qui n'ont foi que dans la vue ; heureusement que les physiciens n'ont pas une telle tournure d'esprit, car leur science n'aurait pas fait les immenses progrès de ces dernières années. La biologie me semble pourtant arrivée au point où la vision devrait être reléguée au dernier plan, où tous devraient agir et penser,

⁸³ Sur la vie latente et l'histoire de son étude, voir notamment le livre de Stéphane Tirard (2010).

non plus en morphologistes, mais en physiologistes : la vue induit toujours en erreur, seule l'étude des propriétés conduit à la vérité (d'Hérelle 1926, p. 299)

Il est curieux ici de voir d'Hérelle défendre une approche physiologique alors que c'est précisément sur ce point qu'Helvoort l'opposait à Bordet et Ciuca. Pris cependant dans le contexte de la citation entière, et plus largement de ses recherches à cette époque, il n'y a pas de contradiction : d'Hérelle invite les microbiologistes et les autres biologistes à aller au-delà du vivant *visible*. Physiologie ici désigne certes l'étude du fonctionnement du vivant, mais surtout son étude au-delà des limites imposées par les instruments. Les microscopes, en dépit de l'aide apportée par l'ultramicroscope, ne permettaient pas de voir les « ultravirus ». ⁸⁴ En revanche, la physique en particulier offrait à la biologie des outils, techniques et méthodes capables d'étendre la compréhension des phénomènes au-delà du visible : cette approche, qui est celle de la théorie colloïdale, a été aussi importante dans les travaux de d'Hérelle que sa formation de bactériologiste.

C'est d'ailleurs en étudiant les *propriétés* du bactériophage que d'Hérelle compte définitivement prouver sa nature vivante. Tout en étant conscient du lien complexe qui unit l'origine et la nature du bactériophage, il se refuse à lui accorder trop d'importance : que son origine soit débattue, « ceci n'est pas important, car nous pouvons prouver directement la nature vivante du corpuscule bactériophage. » (d'Hérelle 1928, p. 537).

⁸⁴ Un ultramicroscope est un microscope optique mais qui repose sur un procédé d'illumination différent de celui utilisé par les microscopes optiques utilisés alors. Ce procédé, qui utilise un fond noir et non un fond clair, et qui repose sur la diffraction et non plus la réflexion, permet de visualiser des particules minuscules, dont le diamètre est inférieur à ou proche de la longueur d'onde de la lumière visible (environ 500 nm), ce qui correspond à la limite des microscopes optiques « classiques ». « Dans le microscope à fond noir, ou ultramicroscope, seul le condenseur est différent de celui du microscope optique classique. Ce condenseur assure un éclairage très oblique de la préparation de telle façon que le faisceau de lumière incident ne pénètre pas dans l'objectif. Seuls les rayons diffractés par l'objet peuvent pénétrer dans l'objectif. Dans ces conditions, l'objet apparaît brillant sur un fond noir, mais sa forme ne peut être analysée par ce procédé. Cette technique, très utilisée autrefois pour visualiser de très petites particules en suspension dans un liquide, permet de voir des objets dont la taille est inférieure au pouvoir de résolution du microscope, d'où le nom d'ultramicroscope donné à cet appareil. / Les applications actuelles du microscope à fond noir sont restreintes, puisque cet appareil a été remplacé avantageusement par les microscopes à contraste de phase ou de contraste interférentiel. On utilise encore quelquefois le microscope à fond noir pour observer de très petits objets ayant peu de contraste : tréponèmes, flagelles bactériens, etc. » (Salvan et al. 2018, dans le paragraphe « Éclairage par transmission en fond noir ou ultramicroscopie »).

Félix d'Hérelle et la preuve directe de la nature vivante du bactériophage

Dans le chapitre qu'il écrit en 1928 pour l'ouvrage *Colloid Chemistry*, d'Hérelle rappelle les trois attributs qu'il considère fondamentaux pour la vie, à savoir l'autonomie, l'assimilation et l'adaptation.⁸⁵ L'autonomie « implique la possession, par un être, de caractéristiques particulières, différentes de celles des êtres environnants » (d'Hérelle 1928, p. 537). L'assimilation « vraie, ou assimilation chimique, ou assimilation dans un milieu hétérogène, consiste à transformer des substances qui sont chimiquement hétérogènes par rapport à l'être possédant ce pouvoir [d'assimilation], en substances chimiquement homogènes par rapport à lui » (*Ibid.*, p. 538). Enfin, « l'adaptation est le pouvoir que possède un être vivant d'être capable de changer ses caractéristiques de façon à continuer à exercer son pouvoir d'assimilation, malgré les changements du milieu dans lequel il est contraint de vivre » (*Ibid.*, p. 538).

Étant donné que la reproduction du bactériophage peut être imputée soit à lui-même, soit à la bactérie en fonction de l'origine supposée du bactériophage, ce qui peut permettre de trancher quant à la nature de celui-ci, c'est de démontrer d'abord que son fonctionnement – et donc sa reproduction – est autonome. Pour le démontrer, d'Hérelle prend l'exemple de deux bactériophages. L'un, *h*, est polyvalent (il attaque et dissout différentes souches de staphylocoques) ; l'autre, *v*, est monovalent (il n'attaque qu'une souche, « son action sur d'autres staphylocoques étant insignifiante » (*Ibid.*, p. 538). L'auteur raisonne alors ainsi : si le phage (abréviation de « bactériophage ») est une enzyme autolytique produite par la bactérie, ses caractéristiques doivent dépendre de celles de la bactérie qui l'a sécrétée. A l'inverse, « si les caractéristiques de 'monovalence' et de 'polyvalence' ne dépendent pas du staphylocoque aux dépens duquel ils sont reproduits, alors ce sont des caractères

⁸⁵ d'Hérelle avait déjà donné un examen très détaillé de ces trois attributs dans son ouvrage de 1926 (Deuxième Partie, Chapitre III).

personnels appartenant aux corpuscules eux-mêmes, indépendants du milieu dans lequel ils sont reproduits ; dans ce dernier cas, ils seraient des êtres autonomes » (*Ibid.*, p. 538). Le phage monovalent *v* semble indiquer que ses caractéristiques dépendent de celles de la bactérie. Mais au contraire, d'Hérelle montre que le phage *h*, même après une longue série de passages en culture avec différents staphylocoques, conserve sa polyvalence. Celle-ci est donc un caractère personnel, et par extension, la monovalence de *v* l'est aussi. Ce phénomène est déjà celui que d'Hérelle avait identifié en 1917 comme une « spécificité de l'action antagoniste » du phage. A l'issue de ce raisonnement, d'Hérelle conclut que le phage possède des caractéristiques qui sont indépendantes de la bactérie parasitée : il est donc « un être autonome, indépendant de la bactérie qui est *hétérogène* par rapport à lui » (d'Hérelle 1928, p. 538).

L'hétérogénéité entre bactérie et bactériophage est essentielle au second raisonnement de d'Hérelle : si le phage se multiplie, augmente en quantité, la matière lui permettant une telle augmentation doit être prélevée dans l'environnement extérieur et transformée en substance « bactériophage ». Or la croissance du phage se fait manifestement au détriment de la bactérie : celle-ci fournit donc le matériau *hétérogène* que le phage *assimile*, comme le font les êtres vivants.

Enfin, d'Hérelle parvient à *adapter* un bactériophage n'exerçant normalement aucune activité lytique à un pH inférieur à 6,8 (*in vitro*) à un pH inférieur, en diminuant progressivement le pH lors de passage du phage sur culture de bacilles dysentériques. Cette « preuve formelle » d'adaptation (*Ibid.*, p. 539) achève la preuve directe de la nature vivante du bactériophage : celui-ci possède à la fois autonomie, assimilation et adaptation. D'Hérelle étend même cette preuve aux autres virus filtrables *ayant une taille similaire* à celle du bactériophage (par exemple, les « virus actifs » de la rage, de la vaccine, de la variole, de la peste aviaire, du sarcome de poulet, de la mosaïque de plante, etc.) (*Ibid.*, p. 540).

Or, si le bactériophage est bien vivant, et qu'il est en même temps une micelle colloïdale, cela remet en cause la théorie cellulaire en ce qu'elle définit le plus petit être vivant comme étant la cellule (l'organisme unicellulaire). « La plus petite quantité

de matière vivante autonome n'est pas la cellule, mais la micelle » (*Ibid.*, p. 540). La preuve de la nature vivante des phages et autres virus filtrables de taille similaire a donc des conséquences importantes sur la conception du vivant, conséquences que d'Hérelle développe au sein d'une « théorie micellaire de la vie » (*Ibid.*, p. 540).

D'Hérelle et la théorie micellaire de la vie : conséquences sur l'origine et la classification du vivant

La première conséquence de la nature vivante du phage est de déplacer l'unité de référence du métabolisme (ou de l'assimilation) de la cellule à la micelle. Mais au-delà de la redéfinition de l'unité minimale de vie, la théorie micellaire de la vie a des conséquences sur l'origine de la vie et sur la classification des êtres vivants.

Relativement à l'origine de la vie, la conception micellaire de la vie permettrait selon d'Hérelle d'en avoir une approche scientifique.

Une conception scientifique de l'origine de la vie devient [...] possible, du moment que l'expérience nous montre qu'il existe des êtres d'organisation rudimentaire, constitués par un assemblage très simple de quelques micelles, d'une seule chez les plus rudimentaires, et qui pourtant possèdent *toutes* les caractéristiques des êtres vivants les plus élevés en organisation, c'est-à-dire les pouvoirs d'assimilation et d'adaptation, avec leurs conséquences, la faculté de multiplication et la variété des caractères. (d'Hérelle 1926, p. 343).

Mais en quoi l'existence de micelles colloïdales *vivantes* permettrait, plus que l'existence de cellules vivantes, d'appréhender scientifiquement l'origine de la vie ? D'Hérelle explicite ce point en 1928 en insistant sur la simplicité de ces micelles vivantes et la complexité des cellules⁸⁶, qui rend davantage pensable la formation des

⁸⁶ La complexité des cellules avait également servi d'argument à Alexander et Bridges pour supposer qu'elles avaient été précédées d'êtres vivants plus simples : « Si l'on considère brièvement les implications que ces idées peuvent avoir sur l'origine de la vie – un essai très spéculatif – il semblerait qu'aucun bionte aussi complexe dans son niveau d'agrégation qu'une cellule, ou même qu'une bactérie, ne pourrait être une forme initiale de vie. La structure d'une cellule est celle d'une série d'unités emboîtées les unes dans les autres et de niveau d'agrégation de plus en plus simple, et il semble

premiers êtres vivants à partir de matière inerte. Par « scientifique », d'Hérelle ne formule pas ici l'espoir d'un futur recours à l'expérimentation pour fabriquer ces êtres primitifs, comme le fera Haldane un an plus tard, en 1929 ; « scientifique » renvoie ici à la possibilité de penser logiquement les étapes de formation de la vie :

La cellule est déjà un organisme très compliqué, et il est difficile de comprendre comment une cellule pourrait être apparue sur Terre, déjà formée : dans le cadre de l'hypothèse cellulaire, l'origine de la vie reste un mystère. Ce n'est plus le cas si des êtres vivants plus simples existent, êtres qui sont formés d'une simple micelle. Je ne veux pas dire (comme certains auteurs voudraient me faire dire) que le bactériophage est l'être primitif, car ce dernier ne pourrait bien évidemment pas être un parasite mais doit être un être micellaire capable de construire des matériaux organiques de toutes sortes en utilisant des substances minérales. J'ai indiqué que de tels êtres existent dans certaines sources minérales sulfureuses. (d'Hérelle 1928, p. 540)

En affirmant ainsi l'utilité de la théorie micellaire pour comprendre scientifiquement l'origine de la vie, d'Hérelle précise également le rôle que peuvent y jouer les virus : à aucun moment, il ne s'agit de prétendre que le bactériophage ou plus généralement les ultravirus seraient des êtres vivants primitifs. Une différence importante sépare ceux-ci des êtres micellaires primitifs supposés ici : un bactériophage parasite un être vivant, chose impossible pour un être micellaire qui serait le *premier* être vivant ! Cet être micellaire serait capable d'assimilation, mais non sous la forme du parasitisme : tout comme les molécules semi-vivantes d'Haldane construiraient leur métabolisme primitif avec leur environnement immédiat, les êtres micellaires de d'Hérelle trouveraient dans le milieu des matériaux à transformer et à assimiler. Si les virus – certains d'entre eux du moins – n'ont donc pas pour d'Hérelle de rôle phylogénétique au sens où Podolsky l'a défini, ils ont cependant, de part leur

raisonnable de supposer que la plus simple de ces unités a été la première à apparaître dans l'évolution. La vie, donc, a commencé au niveau de complexité moléculaire, par une molécule autocatalytique de structure définie et de composition moins définie » (Alexander & Bridges 1928b, p. 510).

similarité avec ces micelles primitives, un rôle opérationnel.⁸⁷ Ils aident ainsi à retracer les étapes logiques possibles de l'origine de la vie, ce qu'illustre la figure ci-dessous.

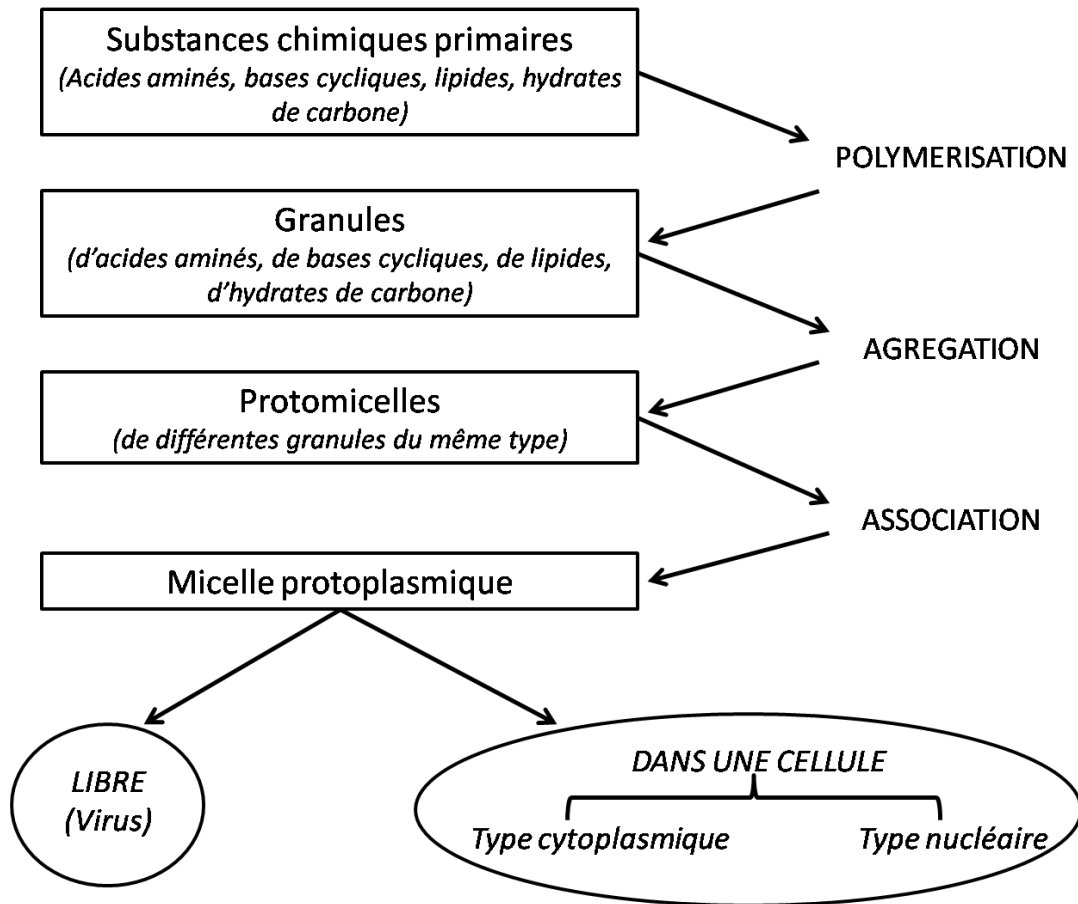


Figure 4. Etapes possibles de l'origine de la vie, des substances chimiques primaires aux « micelles protoplasmiques », premiers êtres vivants. D'après d'Hérelle, *Immunity in natural infectious disease* (1924), pp. 50-51. Ces micelles protoplasmiques, seules (être unimicellaire) ou associées (êtres plurimicellaires) peuvent être de trois types : libre (analogue à un virus ou bactériophage) ; cytoplasmique (analogue au cytoplasme actuel) ; nucléaire (analogue au noyau cellulaire actuel).

Différentes étapes conduisent ainsi, à partir de substances primaires, à l'être vivant primitif : la micelle protoplasmique. Comme le précise d'Hérelle en 1924,

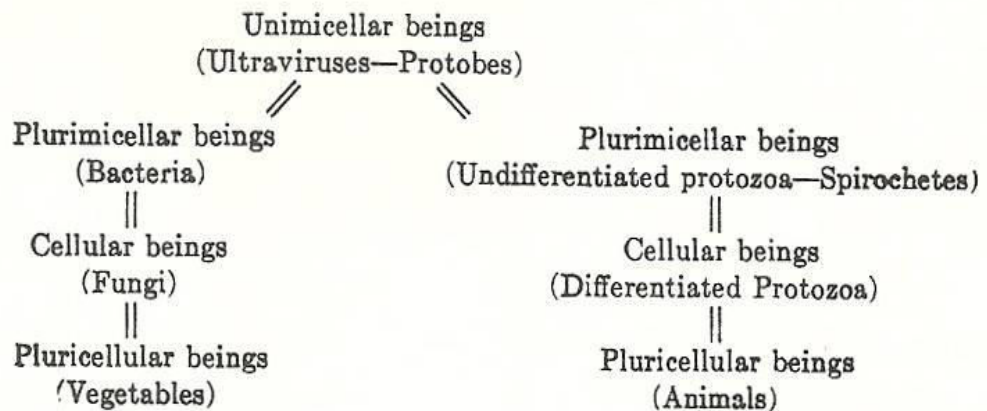
l'architecture générale de la micelle protoplasmique devrait toujours être du même type, qu'elle forme par elle-même un ultravirus ou qu'elle entre à l'intérieur d'une cellule humaine, mais elles pourraient différer l'une de l'autre par

⁸⁷ Il est possible cependant que d'Hérelle ait envisagé les virus actuels comme des descendants des micelles primitives, ce qui conférerait aux virus un rôle également phylogénétique.

la nature des protomicelles assemblées. Au vu du nombre d'acides aminés et de bases cycliques, le nombre de combinaisons est presque infini.
(d'Hérelle 1924, pp. 50-51)

D'Hérelle a ainsi proposé un scénario où l'origine de la vie est non seulement possible, mais pourrait emprunter une infinité de « chemins » chimiques.

La théorie micellaire conduit également d'Hérelle à repenser la classification des êtres vivants, en y plaçant à la base les êtres micellaires vivants qu'il baptise « Protobes » (d'Hérelle 1928, p. 540) ou encore « *Protobios Bacteriophagus* » (d'Hérelle 1926, p. 342). Un point important de cette classification est que d'Hérelle place les Protobes en-deça de la distinction végétal/animal. En outre, dans cette classification, les microorganismes ne sont plus conçus comme des êtres cellulaires, mais micellaires.



PROTOBIOLOGY

The ultravirus, or Protobe, which represents the most rudimentary being possessing elementary life, is nevertheless endowed with the same “powers” as beings much higher in the scale of organization.

Figure 5. Protobiologie de Félix d'Hérelle. Extrait de *Immunity in natural infectious disease* (1924), p. 347. Les Protobes sont en-deça de la distinction végétal/animal, et possèdent les attributs essentiels à la vie tout comme les formes de vie supérieures : autonomie, assimilation et adaptation.

Conclusion sur l'origine de la vie, l'origine et la nature des virus

Les hypothèses de d'Hérelle sur la nature des virus et plus largement sur la nature de la vie, témoignent de l'influence conjointe de la bactériologie et de la théorie colloïdale : il est possible d'envisager que les êtres vivants connus n'épuisent pas les formes de vie possibles. De manière plus explicite que ne le fait Haldane, d'Hérelle redéfinit la vie, et s'appuie sur cette définition pour repenser l'origine de la vie. Nous avons montré dans la seconde partie de ce chapitre l'importance des « virus filtrables » dans les théories ou scénarios d'origine de la vie ayant été formulés dans les trois premières décennies du 20^e siècle, et les rôles, opérationnel ou phylogénétique, qu'ils ont pu y jouer.

Mais les débats sur la nature du bactériophage ont également permis de montrer le lien entre l'origine supposée des virus et leur nature. Le premier point important révélé par ce lien est l'importance attachée à la notion d'indépendance ou d'autonomie dans la définition du vivant, notion qui est à la fois centrale et potentiellement très confuse (voir le chapitre 6 de cette thèse, 6.2.3). Rattachée parfois à l'origine du virus, parfois à son fonctionnement, cette indépendance restera un critère essentiel dans les débats impliquant les virus. Le second point important est que, en dépit des hypothèses majoritairement formulées, l'origine (endogène ou exogène) des virus ne détermine pas de manière nécessaire la nature de ceux-ci (vivants ou non vivants) : on ne peut inférer simplement et directement de l'origine à la nature des virus, ou inversement. Un intermédiaire conceptuel – souvent le fonctionnement du virus – est souvent requis.

Nous montrerons dans le chapitre suivant que le problème de l'origine des virus se complexifiera encore dans les décennies suivantes, la notion d'origine revêtant différent sens. « Origine », relativement à un virus, peut en effet s'entendre en trois sens. Origine peut signifier *première apparition* dans l'absolu : celle avant laquelle le virus, comme classe d'entités ou ensemble de lignées, n'existait pas. Un deuxième sens

d'origine est la première apparition d'un virus individuel : cette origine renvoie à la formation, production ou reproduction du virus individuel. Enfin, en un troisième sens, moins fort, origine désigne le *lieu* de provenance du virus : ce lieu de provenance peut ne pas coïncider avec le lieu de formation du virus.

CONCLUSION DE CHAPITRE

Dans son histoire des recherches sur les virus au 20^e siècle, Helvoort présente les premières décennies de ce siècle comme celles où l'on assiste à une certaine stabilisation du concept de virus filtrable, stabilisation qui précéderait une période de « déconstruction » du consensus de ces premières décennies à partir des années 1930 et 1940 (Helvoort 1994a, p. 189). Ce chapitre, qui retrace les débats sur la nature des « virus » et sur l'existence même d'une catégorie les concernant (celle de « virus filtrables » ou de « microbes invisibles ») a en effet présenté un certain nombre de recherches visant à définir cette catégorie et à en comprendre les éléments. Notamment, l'étude de certains virus pris comme « modèles » illustre la recherche d'une unité au sein de la catégorie supposée des virus filtrables.

Une des manières possibles d'organiser la myriade d'observations au sujet des virus dans un cadre systématique était de privilégier certains virus en particulier comme systèmes modèles. (Creager 2002, p. 21)

Cependant, il est délicat de parler de « stabilisation » ou d'un consensus sur cette catégorie, puisque le statut de certaines entités y étant parfois rattachées – tels les bactériophages, les virus de tumeurs ou encore les virus de plantes – est fortement débattu au cours de ces premières décennies. En revanche, on assiste à différentes tentatives cherchant une « troisième voie » afin de rendre compte du fait que certains « virus » ne semblent pouvoir être rattachés à aucune catégorie existante : ni à celle des microbes, ni à celles des entités chimiques. L'ensemble de ces recherches, qu'elles tentent ou non de créer une troisième voie, permet de mettre en évidence une grande variété dans les manières de définir le vivant, la cellule étant loin d'être

systématiquement considérée comme l'être vivant paradigmatique ou minimal. C'est en particulier en liant les débats sur la nature des virus aux réflexions sur les origines de la vie que ce point ressort le plus clairement.

La période que nous présentons dans le chapitre suivant illustre également des hésitations entre l'intégration des « virus » à des catégories déjà existantes ou la tentative pour établir une nouvelle catégorie. Pourtant, certains changements importants viennent alors questionner la nature de ces entités et leur place dans le monde vivant. L'usage de certaines techniques, tels la microscopie électronique ou l'ultracentrifugation, la « cristallisation » du virus de la mosaïque du tabac par Wendell Stanley et ses collaborateurs, mais également l'élaboration de nouvelles hypothèses sur l'évolution et l'origine des êtres vivants, forcent à repenser la nature des virus à la fois du point de vue de leur composition et fonctionnement, et du point de vue de leurs rôles possibles dans le monde vivant, son origine et son évolution.

CHAPITRE 3. LA VIE DES VIRUS DANS LES ANNEES 1930 ET 1940 : DE LA PHYSIQUE-CHIMIE A L'ÉCOLOGIE ET A L'ÉVOLUTION

INTRODUCTION DE CHAPITRE

Les chapitres 2 à 5 décrivent la manière dont les discussions sur la nature vivante, non-vivante ou semi-vivante des virus ont évolué entre la « découverte » des virus (chap. 2) et l'élaboration progressive du « concept moderne » de virus (Helvoort 1994, p. 186 ; chap. 5), en soulignant le lien entre ces discussions et la manière dont la composition, la structure et le fonctionnement des virus étaient étudiés et pensés. Ces processus occupent plusieurs décennies, allant des années 1880 aux années 1960, et conduisent à l'établissement de la virologie comme discipline à part entière, distincte de la bactériologie.

Plus spécifiquement, ce chapitre 3 étudie les années 1930 et les années 1940. Ces deux décennies précèdent et dans une certaine mesure préparent un « tournant moléculaire » dans l'étude des virus (chapitres 4 et 5) qui conduira à l'élaboration du concept moderne de virus. L'objectif est de montrer dans quelle mesure une meilleure connaissance de la composition physico-chimique et de la structure des virus – au moyen de techniques telles la cristallisation, l'ultracentrifugation, la microscopie électronique ou l'électrophorèse, pour n'en citer que quelques-unes – affecte les discussions sur l'appartenance des virus au groupe des « organismes » ou – question qui ne se confond pas toujours avec la première – au monde « vivant ».

Après avoir présenté un article du pathologiste Thomas Milton Rivers, qui propose un état des lieux prudent et sceptique des connaissances et débats sur « La Nature des virus » à l'orée des années 1930 (Rivers 1932) (3.1), ce chapitre examine l'impact de la cristallisation du virus de la mosaïque du tabac par Wendell Meredith Stanley en 1935

(Stanley 1935) sur la question de la nature vivante, semi-vivante ou non-vivante des virus, en prenant en compte les critiques et modifications qui ont été apportées par Stanley et par d'autres chercheurs à l'article « symbolique » de 1935. Quelles conséquences la description physico-chimique d'un virus de plante comme protéine, puis comme nucléoprotéine, a-t-elle eues sur les discussions sur la « vie » des virus (3.2) ? Enfin, ce chapitre conclut sur une analyse de l'approche écologique et évolutionnaire du biologiste australien Frank Macfarlane Burnet (Burnet 1946), afin de souligner l'originalité de cette approche, qui, partant d'études sur les bactériophages et les virus d'animaux, définit les virus comme des organismes non sur la base de leur composition ou structure, mais sur la base de leur évolution et de leurs relations écologiques avec le reste du monde vivant (3.3).¹

¹ Il est délicat de retracer l'histoire de certains débats en se concentrant sur un petit nombre de « personnalités », ce que fait pourtant ce chapitre, centré autour des figures de Rivers, Stanley et Burnet. Pourtant, ce choix obéit également à une volonté d'examiner les débats concernant différents types de virus (plantes, bactéries, animaux), et des approches radicalement différentes : l'approche de Rivers est celle d'un pathologiste, là où Stanley se positionne essentiellement en tant que chimiste, et Burnet en biologiste centré sur l'évolution et l'écologie. En outre, nous avons tenté, dans la mesure du possible, de « rayonner », à partir de certaines figures historiques, afin de mettre en évidence les réactions d'autres chercheurs, et leurs conceptions. Cela reste, comme toute histoire, un choix de lecture et d'interprétation. Sur les discussions portant sur les « virus » liés aux tumeurs et la nature de ces « agents », discussions que nous ne traitons pas ici dans le détail, voir Sankaran & Helvoort 2016, Helvoort 2014, Sankaran 2014, Helvoort 1999.

Plan du chapitre

3.1. Que sont les virus ? Le regard sceptique du pathologiste Thomas Milton Rivers (1932)

3.1.1. Métabolisme et adaptation

3.1.2. La taille des virus

3.1.3. Méthodes de culture

3.1.4. Les virus comme catégorie homogène : un « type intime de parasitisme »

3.1.5. Les virus « entre » organisme et molécule ?

3.2. La cristallisation du virus de la mosaïque du tabac (VMT) par Wendell Meredith Stanley : un modèle pour une approche physico-chimique de la vie ?

3.2.1. Le VMT comme « représentant » et comme « exemple »

3.2.2. La cristallisation du VMT par W.M. Stanley : contexte scientifique et technique

3.2.3. La cristallisation du VMT par W.M. Stanley : interprétations et critiques

3.2.4. Une question de formation ?

3.3. Les virus comme organismes : perspective physico-chimique et fonctionnelle, perspective écologique

3.3.1. Le virus comme organisme : perspective physico-chimique et fonctionnelle

3.3.2. L'approche évolutionnaire et écologique de Frank Macfarlane Burnet : le virus comme organisme

3.1. QUE SONT LES VIRUS ? LE REGARD SCEPTIQUE DU PATHOLOGISTE THOMAS MILTON RIVERS (1932)

Le chapitre 2, couvrant une période allant des années 1890 aux années 1920, a montré la variété des hypothèses concernant la nature – organisme ou molécule ? vivant ou non vivant ? – des virus, hypothèses qui sont souvent articulées à des tentatives de classification des virus (2.1.c) : existe-t-il une catégorie bien distincte et relativement homogène qui regrouperait tous les « virus » ou ceux-ci appartiennent-ils à une – ou plusieurs – catégorie(s) biologique(s) déjà établie(s), tel le groupe des bactéries ou celui des protozoaires ?

À l'orée des années 1930, la nature et la classification des virus restent des problèmes irrésolus. En 1932, le pathologiste Thomas Milton Rivers de l'Institut Rockefeller de New York publie un article intitulé « La Nature des Virus », article qui cherche à donner une vue d'ensemble de l'état des connaissances sur les virus, en fournissant un inventaire critique des hypothèses quant à leur nature et classification. Le titre, indiquant simplement « virus » et non « inframicrobes » – terme utilisé à la même époque par d'autres biologistes, notamment Charles Nicolle (1931) – reflète l'attitude de scepticisme modéré et prudent qu'adopte Rivers face à la question de la nature des virus.

La confusion qui règne aujourd'hui dans les connaissances relatives aux virus rend extrêmement difficile de définir la nature de ces agents actifs. Cependant, la manière la plus simple de sortir de cette situation serait d'accepter la présomption selon laquelle les virus sont de minuscules organismes. Pourtant, l'interprétation la plus simple et celle qui correspond le mieux aux expériences présentes pourrait ne pas être la bonne. (Rivers 1932, p. 440)

C'est en raison de cette attitude sceptique et prudente que nous avons choisi d'ouvrir ce chapitre 3 par l'examen de l'article de Rivers. Nous soulignerons dans cette section le rôle important de certaines techniques dans les débats sur la nature et la classification des virus, en montrant aussi les limites de ces techniques. Nous insisterons également sur les relations étroites qui unissent les problèmes de

classification et de nature – organisme ou molécule – des virus au problème de leur nature vivante ou non vivante.

La prudence revendiquée par Rivers, au vu de « l'état confus des connaissances sur les virus » (Rivers 1932, p. 440), est un choix méthodologique : « il faut prendre soin d'éviter qu'un scepticisme immodéré d'une part, ou la satisfaction mentale de se trouver rassuré en acceptant une présomption de preuve d'autre part, n'engourdissent nos efforts visant à obtenir une meilleure compréhension des virus » (*Ibid.*, p. 440). L'objectif premier d'un tel scepticisme est de faire reconnaître qu'il est pour le moment – en 1932 – impossible de conclure quant à la nature et la classification des virus. L'attitude prudente de Rivers est le fruit d'un examen comparatif des travaux portant sur différentes caractéristiques des virus.² Aucune de ces caractéristiques, prise isolément ou en combinaison avec d'autres, ne permet de trancher la question de la nature – microorganisme ou molécule ? vivant ou inerte ? – des virus, et donc de les classer avec assurance.

3.1.1. Métabolisme et adaptation

Par exemple, l'absence apparente de métabolisme des virus ne permet pas de conclure qu'ils ne sont pas vivants, car les méthodes de détection d'activités métaboliques peuvent manquer de précision (*Ibid.*, pp. 430-431). À l'inverse, l'apparente capacité d'« adaptation » des virus que défendait notamment d'Hérelle (d'Hérelle 1926 ; voir notre chapitre 2) ne prouve en rien la nature vivante des virus. Rivers rappelle en effet l'interprétation radicalement différente des chercheurs qui voient les virus comme des produits cellulaires, issus de la perturbation du fonctionnement cellulaire. Pour ces derniers, « les changements observés au sein des caractéristiques des agents actifs lorsqu'ils sont inoculés à des hôtes différents sont

² Rivers passe en revue différentes données : taille, charge électrique, purification, « génération spontanée », adaptation, corps élémentaires, métabolisme, immunologie et culture (Rivers 1932, pp. 423-424). Nous nous concentrons ici uniquement sur certaines d'entre elles, en raison de leur importance quant au problème de la nature vivante ou non des virus.

compréhensibles [sans recourir à l'hypothèse d'une « adaptation » d'agent vivant] dans la mesure où les cellules de souris, de lapin, de singe et d'humain, en raison de différences intrinsèques, ne produiront pas toujours des substances identiques sous l'action de stimuli similaires » (*Ibid.*, p. 431). Les « adaptations » ne seraient donc pas le fait des virus, mais de leurs hôtes. Une interprétation endogène, qui conçoit les virus – ou principes – comme des produits cellulaires, peut donc tout autant rendre compte de l'apparente adaptation des virus qu'une interprétation exogène, où les virus sont conçus comme des agents (microorganismes ?) vivants autonomes.

3.1.2. La taille des virus

Comme le montre encore Rivers, la taille des virus, qu'elle soit obtenue par des méthodes directes (si l'objet est « visible » à l'aide d'un microscope optique³) ou indirectes (par filtration, centrifugation ou diffusion), renseigne peu sur leur nature, tout d'abord parce qu'elle varie selon la technique ou l'instrument utilisé. Par exemple, le virus de l'herpès serait visible (diamètre > 200nm) d'après certaines expériences de centrifugation, mais d'un diamètre ne dépassant pas les 100 nm par ultrafiltration⁴, donc « invisible » (Rivers 1932, p. 425). Difficile, sur la base de telles estimations, de savoir si les virus sont plus proches des molécules ou des microorganismes.

³ La *visibilité* est ici définie par la capacité de résolution des microscopes optiques utilisant la lumière ordinaire. Selon ces critères, un objet de 200 nm devrait être « visible ». Dans cette définition de la visibilité, il faut bien sûr ajouter l'usage de colorants et la préparation des échantillons.

⁴ L'ultrafiltration, procédé qui date de la fin du 19^e siècle et des premières années du 20^e siècle, repose sur l'usage de collodion – nitrocellulose dissoute dans un mélange d'éther et d'alcool – et doit son nom au fait que les particules *ultramicroscopiques* étaient généralement incapables de passer ce type de membranes. La méthode de filtration connaît de nombreuses améliorations au cours du premier 20^e siècle, dont l'une des plus remarquables est sans doute celle des membranes de collodion graduées élaborées par William Joseph Elford, conçues spécifiquement pour déterminer la taille des « virus filtrables » (Elford 1931, Galloway & Elford 1931, Elford & Andrewes 1932). Ces membranes, par rapport aux bougies filtrantes, offrent plusieurs avantages : grande uniformité du taux de filtration au cours du temps de l'expérience, possibilité de graduer la taille des pores, minimisation de l'adsorption, et élimination du problème de stérilisation des bougies – une nouvelle membrane étant utilisée pour toute nouvelle expérience (Elford 1931, pp. 520-521). Néanmoins, en dépit de ces avancées, la filtration reste problématique. « La grande variation du diamètre des pores persistait, produisant des estimations non fiables des tailles des particules. L'isolement des pathogènes était associée à un fort taux de perte des germes à cause de l'adsorption des filtres, des propriétés adsorbantes des virus filtrables décrits comme biocolloïdes, et de dépôts étrangers sur les filtres » (Grafe 1991, pp. 50-51).

En outre, les virus présentent entre eux une grande variété de taille. Alfred Grafe, auteur d'*Une Histoire de la virologie expérimentale* indique qu'en 1937,

les scientifiques avaient des estimations solides de la taille des particules de 23 pathogènes « filtrables » d'homme et d'animal, de 13 types de bactériophage, et du virus de la mosaïque du tabac (VMT). Les tailles s'étaient étalées entre 8 et 230 nm. Les plus petits germes connus, en plus des bactériophages, étaient les pathogènes de la poliomyélite, de la fièvre jaune, de l'encéphalite, de la fièvre aphteuse et de la MT [Mosaïque du Tabac], allant de 8 à 30 nm. (Grafe 1991, p. 50)

Ce fort écart de taille entre les « virus filtrables » est problématique, car comment penser qu'ils puissent alors former un groupe homogène ? Un virus comme le virus de la vaccine, dont la taille est estimée à 210 nm, pourrait très bien être un « organisme vivant » (Rivers 1932, p. 426). En revanche, « si les proportions de 1,2 nm, 5,5 nm, et 8 nm pour le bactériophage, le virus de la mosaïque et le virus de la fièvre aphteuse respectivement, sont correctes, il est évident que ces agents ne peuvent être hautement organisés, car il est impossible qu'avec une telle taille ils puissent être constitués de plus d'une, ou tout au plus quelques molécules de protéine » (Rivers 1932, p. 426). Ces écarts de taille entre les virus laissent donc grande ouverte la question de savoir si les virus sont des organismes ou des (assemblages de) molécules.

3.1.3. Méthodes de culture

La culture des virus, et les difficultés qui lui sont associées, n'apportent pas plus de réponse à cette difficile question, en dépit des développements importants que connaît la culture des « virus » dans les années 1930.⁵ En particulier, le développement de la culture de virus sur la membrane chorioallantoïque des embryons de poulet, à commencer par le virus de la variole aviaire (Woodruff & Goodpasture 1931), permet

⁵ La culture de virus sur tissus vivants remonte aux années 1910 (Steinhardt et al. 1913, Levaditi 1913). Cependant, comme le note Hughes, ce type de culture était difficile à maintenir dans des conditions d'asepsie, et ne fut largement utilisée qu'à partir des années 1950 (Hughes 1977, p. 93 ; Waterson & Wilkinson 1978, chapitre 6).

de cultiver les virus sur un hôte peu cher et relativement aisé à maintenir stérile (Hughes 1977, p. 93) et constitue une formidable avancée. En outre, il est, selon Rivers, « généralement admis que ces agents [les virus] sont capables de pulluler en présence de cellules susceptibles en état de survie ou de croissance *in vitro* » (Rivers 1932, p. 429). Mais l'impossibilité⁶ de cultiver les virus en milieu artificiel ou « inerte », c'est-à-dire en l'absence de cellules vivantes, demeure et fait l'objet de différentes interprétations, dont nous distinguerons ici trois grands types.⁷

(1) Pour certains, il s'agit d'une impossibilité de fait, liée à une incapacité technique provisoire. Etant donné que certaines bactéries requièrent, pour être cultivées en milieu artificiel, des « facteurs de croissance » particuliers sans lesquelles elles ne peuvent se multiplier, il est tout à fait possible que les facteurs de croissance nécessaires aux virus filtrables n'aient pas encore été découverts. Cette analogie entre bactéries et virus filtrables permet de penser les virus comme des microorganismes, au même titre que les bactéries (voir par exemple Burnet & Andrewes 1933).

(2) Pour d'autres chercheurs en revanche, cette impossibilité de cultiver presque tous les virus filtrables connus est plus qu'une impossibilité de fait. On peut supposer qu'elle indique une forte dépendance des virus filtrables envers certains types de cellules : les virus seraient donc des *parasites obligatoires*, ayant besoin de la présence de cellules vivantes pour se multiplier. Cette interprétation repose sur une autre analogie, celle des virus filtrables avec les protozoaires⁸ : elle permet de penser les virus comme des êtres vivants qui, à la manière de nombreux protozoaires qui requièrent la présence de l'hôte pour au moins un stade de leur multiplication ou développement, ne pourraient se multiplier sans la présence de cellules hôtes. Le problème est alors de comprendre *quel type de dépendance* relie les virus à leur hôte :

⁶ Comme le souligne Rivers, certains chercheurs ont pourtant affirmé avoir réussi à cultiver certains virus en milieu artificiel. Mais ces expériences, non reproductibles, sont en général accueillies avec réserve (voir Rivers 1932, p. 429).

⁷ Cette distinction en trois grands types n'est pas de Rivers mais nous est propre. Nous prenons ici une certaine liberté par rapport au texte de Rivers, afin de mieux rendre compte de la variété des positions sur le problème de l'(impossible ?) culture des virus en milieu inerte.

⁸ Comme le note Grafe, les protozoaires ne sont pas le seul modèle de microorganisme dont la culture en milieu artificiel soit difficile : les spirochètes, aujourd'hui classés parmi les bactéries, résistaient également à la culture en milieu inerte (Grafe 1991, p. 43).

n'est-elle que nutritionnelle (besoin de facteurs de croissance produits par les cellules de l'hôte) ? Ou est-elle plus profonde et de nature fonctionnelle, la multiplication des virus filtrables reposant alors sur une certaine perturbation du fonctionnement cellulaire ?

(3) Enfin, pour d'autres chercheurs, l'impossibilité de cultiver les virus n'est pas le signe d'une dépendance du virus filtrable envers la cellule, mais le signe que le virus est un produit cellulaire. Cette troisième position diffère radicalement des deux premières car ici les virus *ne sont pas comparables* à des êtres vivants, ni à des bactéries (position 1), ni à des protozoaires (position 2). Cette troisième position s'appuie sur une conception endogène des virus, et c'est une telle conception que défend en 1938 Robert Doerr – qui a édité, avec C. Hallauer, un *Manuel de la recherche sur les virus*⁹ et a notamment étudié le virus de l'herpès qui a la particularité de rester parfois « latent » (Doerr 1938). L'existence d'infections latentes d'une part, qui fait douter de la nécessité d'un agent extérieur comme facteur déclencheur de l'infection et/ou de la maladie, et la relation étroite qui associe la multiplication du virus au métabolisme accru des cellules hôtes d'autre part, conduisent Doerr à penser les virus comme le produit d'une perturbation du métabolisme cellulaire : les virus ne sont pas des microorganismes autonomes. Comme le note Helvoort (1994, p. 201), cette généralisation à *tous* les virus différencie la position de Doerr de celle de Jules Bordet par exemple (voir chap. 2). Ce dernier, se refusant à considérer le « bactériophage » comme un virus pour n'en faire rien de plus qu'une « exagération pathologique d'une fonction normale associée à des mutations » et une « lyse autotransmissible » (Bordet 1931, p. 417), n'affirmait pas que *tous* les virus étaient des produits cellulaires.

La position de Rivers sur le problème de l'impossible culture des virus sur milieu inerte est, là encore, prudente.

Une expérience cruciale, s'il en est une, pour décider de la question de l'autonomie des virus, serait leur culture incontestée sur milieu inerte. Il se peut

⁹ Le titre original est : *Handbuch der Virusforschung*. Le manuel comprend à l'origine deux parties, éditées respectivement en 1938 et 1939. Des volumes complémentaires seront par la suite édités (1944, 1950, 1958).

cependant qu'il soit impossible de réaliser une telle expérience avec tous les virus, car certains d'entre eux pourraient être des parasites obligatoires, comme l'est l'organisme responsable de la malaria.¹⁰ (Rivers 1932, p. 430)

Rivers ne tranche pas – même s'il semble accorder une certaine préférence à l'interprétation 2. Non seulement il ne tranche pas, mais en outre, en tant que pathologiste, il rappelle que le déchiffrement de la nature des virus reste un problème secondaire, la priorité étant la compréhension et le contrôle des maladies virales.

Pour [comprendre et contrôler les maladies virales], il n'est pas absolument essentiel de voir et de cultiver les virus sur un simple milieu [inerte], pas plus qu'il n'est impératif de voir et de savoir ce qu'est l'électricité pour étudier les phénomènes qu'elle produit et pour contrôler son activité en vue de nos besoins quotidiens. (*Ibid.*, p. 430)

À cet égard, il suffit de pouvoir cultiver les virus, et peu importe que le milieu utilisé soit inerte ou non.

3.1.4. Les virus comme catégorie homogène : un « type intime de parasitisme »

L'approche spécifique de Rivers, qui est celle d'un pathologiste, le conduit à hiérarchiser les questions médicales – compréhension et contrôle des maladies virales – et les questions biologiques – nature et classification des virus. Et c'est peut-être parce qu'il associe les virus d'abord aux maladies qu'ils causent que Rivers affirme que les virus forment bien *une* catégorie en dépit de leur diversité. Alors même que l'étude de certains critères comme la taille rend presque impossible de concevoir que *tous* les virus appartiennent bien à la même catégorie, pour le pathologiste qu'est Rivers, les virus constituent bien *une* catégorie – distincte des catégories de microorganismes connus. L'unité de la catégorie « virus » ne vient pas d'abord de leurs caractéristiques chimiques, physiques ou même biologiques, mais repose avant tout

¹⁰ Il s'agit d'un protozoaire, du genre *Plasmodium*.

sur leur pathologie – ou absence de pathologie – si particulière, c’est-à-dire sur « la relation intime qui existe entre eux et leur hôte cellulaire » (*Ibid.*, p. 423).

Ce type « intime » de parasitisme renvoie à la capacité des virus de se multiplier uniquement en présence de cellules susceptibles (spécificité d’espèce hôte et de type cellulaire), de stimuler ces cellules (cas des tumeurs telles le sarcome de Rous et son « virus ») ou de les détruire (lésions vésiculaires). Mais à ce parasitisme au niveau cellulaire s’ajoutent un parasitisme au niveau de l’espèce hôte (de nombreux virus ne produisant de maladie ou ne se multipliant qu’au sein d’une espèce) et un parasitisme au niveau intracellulaire (fréquente apparition de corps d’inclusion lors des maladies virales). Ajoutant à cela le type d’immunité (persistante) qui suit la majorité des maladies virales, Rivers considère que ce type particulier de parasitisme suffit pour considérer, au moins provisoirement, les virus comme une catégorie distincte de celles des bactéries et des protozoaires.

L’argumentation de Rivers, en faveur d’une catégorie « virus », offre un exemple de maintien du concept « virus » comme concept unificateur, alors même que la diversité des virus est reconnue.¹¹

3.1.5. Les virus « entre » organisme et molécule ?

À l’orée des années 1930, il est donc possible d’affirmer, comme le fait Rivers, que les virus constituent une catégorie cohérente d’entités, en prenant en compte le type particulier de parasitisme auquel ils sont associés. Cependant, la nature vivante ou non-vivante des entités figurant dans la catégorie « virus » n’en reste pas moins problématique, comme en atteste la revue que fait Rivers de la littérature et des hypothèses concernant la nature de différents virus (virus de la mosaïque du tabac,

¹¹ L’historien Ton van Helvoort s’est interrogé sur les raisons qui ont pu conduire certains chercheurs à maintenir l’idée qu’il existait une catégorie unique d’entités appelées « virus ». Selon lui, c’est essentiellement du point de vue des *maladies* virales – il existerait un air de famille entre les maladies virales – d’une part, et des phénomènes d’interférence entre virus – phénomènes observés à la fois chez les virus de plantes, d’animaux et de bactéries – d’autre part, qu’il semblait cohérent de penser l’ensemble des virus comme appartenant à une même classe (Helvoort 1994, sections 4 et 5).

virus de la rage, bactériophage, virus de la variole aviaire, « agent de Rous » ou « agent causal du sarcome de poulet N°1 »). Deux remarques peuvent être faites au sujet des désaccords touchant la nature des « virus ».¹²

(1) Selon diverses sources (e.g. Rivers 1932, Stanley 1938, Helvoort 1994), l'opinion scientifique majoritaire dans les années 1930 conçoit les virus comme de très petits organismes, et donc des êtres vivants. Il faut cependant préciser que cette affirmation peut s'entendre en deux sens. D'une part, cela pourrait signifier un accord sur le « sens » du mot *virus* : autrement dit, ce serait affirmer que la majorité des scientifiques des années 1930 s'accorde pour réserver le terme « virus » à des petits organismes, vivants. Ceci est difficilement contestable, et est illustré par exemple par le choix du terme « agent » par Rous pour désigner l'entité responsable du sarcome de poulet : le terme « virus » aurait tout de suite été associé non seulement à « vivant » mais également à « organisme », ce que Rous ne pouvait affirmer sans imprudence. Néanmoins, cet emploi du terme virus n'est « que » majoritaire. Le chapitre 2 a montré que le terme « virus » était aussi parfois justement réservé à une forme de vie différente de celle associée aux plus petits organismes connus (forme cellulaire) : c'est, par exemple, l'hypothèse « micellaire » de Félix d'Hérelle.

En outre, affirmer que la communauté scientifique du début des années 1930 considère majoritairement les virus comme de très petits organismes, cela peut aussi signifier que les *entités physiques découvertes jusque-là et généralement appelées « virus »* sont considérées comme des organismes vivants. Autrement dit, l'ensemble des virus pathogènes (ou non pathogènes) découverts seraient, selon la plupart des scientifiques, de véritables organismes vivants. Une telle affirmation est, quant à elle, plus contestable. En effet, comme nous l'avons montré dans le chapitre 2, mais également par l'analyse de l'article de Rivers, les entités auxquelles on donne le nom

¹² Il faut se rappeler qu'au début des années 1930, il est encore loin d'être communément admis que le bactériophage est un « virus », même si progressivement s'est imposée l'idée que les bactériophages étaient des virus (voir les travaux de Burnet sur les bactériophages dans la suite de ce chapitre (3.3.2), et dans le chapitre suivant, les travaux du « Groupe du phage »). De même, l'agent responsable du sarcome de Rous était parfois conçu comme n'étant pas un virus (voir chapitre 2).

de virus dans les années 1930 sont, à l'exception peut-être des virus d'animaux, loin d'être majoritairement considérées comme des organismes.

Donc nous pouvons certes dire, au début des années 1930, que le mot « virus » renvoie majoritairement à l'idée d'un petit organisme vivant, mais non pas que les entités nommées « virus » et étudiées en laboratoire sont « majoritairement » perçues comme de petits organismes vivants. Cela vaut d'autant plus pour les virus de plantes et pour le bactériophage, dont la taille semble mettre au défi la possibilité d'une organisation vitale minimale : pour ces « virus », leur nature d'organisme et leur qualité d'être vivant sont très largement questionnées.

(2) Enfin, il faut souligner les limites de la pertinence de l'opposition endogène/exogène. Il est vrai que, pour de nombreux « virus », des conceptions endogènes – le virus comme produit cellulaire de type agent chimique – et des conceptions exogènes – le virus comme microorganisme vivant autonome – s'opposent. Mais la dichotomie exogène/endogène et la dichotomie organisme/agent chimique ne rendent que partiellement compte de la variété des hypothèses proposées et de l'existence d'hypothèses hybrides, plaçant les virus *entre* les organismes et les molécules. C'est le cas de l'hypothèse de Remlinger (voir chap. 2), qui avant d'affirmer que le virus de la rage était un parasite (semblable en cela aux protozoaires), l'avait d'abord situé quelque part « entre les microbes et les diastases » (*in* Rivers 1932, pp. 437-438). Et c'est le cas de nombreuses hypothèses qui verront le jour dans les années 1930 et 1940, comme le montrera la suite de ce chapitre.

Rivers conclut d'ailleurs son article de 1932 sur une indécision quant à la nature des virus (organisme ou molécule, vivant ou non), indécision qu'il considère être constructive. Comme Boycott (1929), Rivers voit dans l'étude des virus une occasion, celle d'approcher la limite entre vie et non-vie.

Nous faisons face à l'infiniment petit en biologie, et s'il y a une démarcation nette entre la vie et la mort, alors les scientifiques, en étudiant la nature des virus, travaillent près de la ligne qui sépare les organismes vivants infiniment petits des agents actifs inanimés. (Rivers 1932, p. 440)

De manière intéressante, Rivers laisse ouverte la question de savoir *s'il existe* une « démarcation nette » entre la vie et la mort – un problème sur lequel nous reviendrons. L'existence même de la catégorie « virus » ne pourrait-elle pas, à l'inverse, permettre de mettre en évidence l'existence d'un continuum entre la vie et la mort ?

3.2. LA CRISTALLISATION DU VIRUS DE LA MOSAÏQUE DU TABAC (VMT) PAR WENDELL MEREDITH STANLEY : UN MODELE POUR UNE APPROCHE PHYSICO-CHIMIQUE DE LA VIE ?

L'isolement par Stanley du VMT sous une forme chimique pure [...] est sa contribution à la virologie la plus largement citée – et la moins expliquée. (Creager 2002, p. 57)

Nous avons montré dans la première section de ce chapitre qu'il était possible, à l'orée des années 1930, de concevoir les virus comme un groupe cohérent, en s'appuyant sur le type spécifique de parasitisme auquel ils sont associés. La nature des virus, pensée entre deux pôles, organisme vivant et molécule inerte, est cependant un problème irrésolu à l'orée des années 1930.

La cristallisation du virus de la mosaïque du tabac par Wendell Meredith Stanley en 1935, et les travaux qui l'ont précédé et succédé, renforçant la pertinence d'une approche physico-chimique des phénomènes biologiques – et donc de la « vie » – ont permis de constituer le virus de la mosaïque du tabac en modèle invitant à concevoir les virus (de plantes, tout du moins) comme des molécules. Mais cela conduit-il pour autant à considérer les virus comme des entités inertes ? Pour répondre à cette question, nous étudierons dans cette section l'impact des travaux de Stanley et de ses collègues sur la manière dont la vie et ses origines, ainsi que la nature et l'origine des virus, ont pu être conçues dans les années 1930 et 1940.

Nous montrerons notamment que refuser aux virus le statut d'organisme n'équivaut pas systématiquement à nier la nature vivante des virus : les virus pourraient au contraire constituer la preuve que l'unité fondamentale du vivant est située au niveau subcellulaire. Dans les décennies 1930 et 1940, l'hypothèse d'une

unité fondamentale *subcellulaire* du vivant est mise à l'épreuve, et se voit souvent opposée à l'idée que la cellule est la seule unité fondamentale possible du vivant. C'est dans cette tension, entre vie cellulaire et vie subcellulaire, que se définit peu à peu la place des virus dans le monde vivant. Chemin faisant, nous essaierons de déterminer en quel(s) sens l'approche que Stanley a du vivant peut être caractérisée de « physico-chimique ». En effet, une « approche chimique ou physico-chimique de la vie » peut désigner, en un sens faible, l'idée que la chimie et la physique sont utiles pour étudier phénomènes biologiques. Mais en deux sens plus forts, cela peut renvoyer soit à la conviction que la vie est un ensemble de phénomènes entièrement compréhensibles par les méthodes chimiques et physiques (ce qui correspond à une forme de réductionnisme épistémologique), soit à l'idée que l'unité fondamentale du vivant n'est pas une entité cellulaire mais est une entité chimique, par exemple une molécule (réductionnisme ontologique).

Mais nous montrerons, dans la dernière section de ce chapitre (3.3), et en nous appuyant davantage sur des recherches portant sur les virus d'animaux et sur les bactériophages, qu'il était possible de considérer les virus comme des *organismes* vivants en insistant non sur leur composition, structure, fonctionnement et *organisation* – que l'on comparerait à celle des molécules ou à celle des organismes connus – mais sur leur évolution et leur écologie : telle est l'approche développée par le biologiste australien Frank Macfarlane Burnet dans les années 1930 et 1940.

3.2.1. Le virus de la mosaïque du tabac (VMT) comme « représentant » et comme « exemple »

Cette section a pour objectif de montrer comment la nature vivante ou non des virus, leur place et leur rôle dans le monde vivant, ont été questionnés à partir des études faites sur les virus de plantes.¹³ Parmi les virus de plantes connus et étudiés au

¹³ Pour une histoire des découvertes des virus de plantes, des techniques et méthodes utilisées, voir Waterson & Wilkinson 1978, chapitre 10 ; Grafe 1991 ; Chastel 1992.

cours de la période allant des années 1930 aux années 1960, le VMT¹⁴ fait figure de « modèle » pour plusieurs raisons, et c'est pourquoi nous nous concentrons dans cette section sur ce virus. Comme le rappelle Angela Creager, auteure d'une étude sur les rôles du VMT en tant que « modèle expérimental » sur la période 1930-1965 (Creager 2002), les chercheurs ont vu dans ce virus un modèle à la fois au sens de « représentant » [standard prototype] et d'« exemple » [exemplar].

Le VMT a servi de « représentant » au sens où il constituait un objet à travers lequel il était possible d'étudier des questions concernant « tous » les virus, et de généraliser (temporairement) les résultats obtenus à tous les virus. Le rôle du « représentant » se fonde donc sur une relation d'*identité*, ou plus exactement d'appartenance à un même groupe. La généralisation ou l'extrapolation s'étendait souvent à tous les virus de plantes, comme ce fut le cas lors de l'obtention, par Stanley, du VMT sous forme de « protéine » pure cristallisée : cela pouvait laisser penser que tous les autres virus de plantes étaient, eux aussi, des protéines – extrapolation beaucoup plus délicate dans le cas des virus d'animaux, souvent bien supérieurs en taille et plus complexes.¹⁵ Plus d'une fois cependant, le VMT a servi de représentant pour des groupes de virus autres que les virus de plantes, comme en attestent les nombreuses références de chercheurs travaillant sur des virus d'animaux aux travaux sur le VMT. Par exemple, lorsqu'il fut établi que le VMT contenait bien un acide nucléique, et que cet acide nucléique contenait du ribose et était par conséquent de l'ARN, on pouvait supposer que les virus contenaient tous de l'ARN (Creager 2002, p. 6).

Mais le VMT a également eu un rôle très important en tant qu'exemple « de la manière dont les autres virus et d'autres objets biologiques pourraient être étudiés » (Creager 2002, p. 5), fournissant aux chercheurs un ensemble d'hypothèses, de résultats, de techniques et de dispositifs expérimentaux qui pouvaient être alors testés sur d'autres virus, voire d'autres entités, comme les microorganismes, les gènes, les protéines, ou encore les organelles. Ici, le rôle de l'« exemple » tient à la construction

¹⁴ « VMT » désignera systématiquement, dans la suite de ce chapitre, le virus de la mosaïque du tabac.

¹⁵ Creager note cependant que, suite à la caractérisation du VMT comme une macromolécule, des tentatives pour obtenir et caractériser certains virus d'animaux (comme le papilloma virus ou le virus de la grippe) en utilisant les mêmes instruments physico-chimiques ont eu lieu (Creager 2002, p. 6).

d'une relation d'*analogie* et non plus d'*identité* (ou appartenance à une même catégorie).

C'est essentiellement par la médiation de ces techniques, expériences et hypothèses utilisées dans les recherches sur le VMT que les chercheurs ont pu construire et tester un ensemble d'analogies permettant à ce virus, à l'instar d'autres virus « modèles » comme les bactériophages (voir le chapitre 4 de cette thèse), de devenir un moyen d'exploration des virus comme groupe d'entités infectieuses mais aussi du vivant.

La signification de ces modèles-exemplaires [*exemplars*] s'étendait bien au-delà du contrôle des maladies. Certains virus archétypaux devinrent les outils principaux d'expérimentation dans le domaine naissant de la biologie moléculaire, transformant la compréhension de la vie elle-même. Les approches développées pour l'étude des virus se sont avérées utiles pour comprendre d'autres entités biologiques, tels les gènes et les organelles. Les similitudes entre les virus et les éléments composant les génomes cellulaires (surtout ceux impliqués dans le cancer) remettaient en question la distinction stricte entre hérédité et infection. Pour résumer, la recherche sur les virus devint aussi importante pour la biologie qu'elle l'était pour la médecine et l'agriculture. (Creager 2002, p. 2)

L'objectif de cette section est de comprendre, après avoir présenté brièvement le contexte scientifique et technique entourant la cristallisation du VMT en 1935 par Stanley, comment la possibilité d'obtenir un virus sous forme de « cristal » a été interprétée, acceptée, refusée ou critiquée dans les années qui l'ont suivie : obtenir un virus sous la forme d'une entité chimique cristallisée était-il « logiquement » une preuve de la nature non-vivante des virus ? Ou pouvait-on, au contraire, affirmer qu'il s'agissait là d'une preuve de leur nature vivante ?

Alors que la cristallisation initiale du VMT avait pu fournir la preuve que les virus étaient 'simplement' chimiques, plusieurs années d'expérimentation physico-chimique et d'interprétation furent nécessaires pour déterminer ce que cette affirmation voulait dire. (Creager 2002, p. 80)

3.2.2. La cristallisation du VMT en 1935 par W.M. Stanley : contexte scientifique et technique

« Nous considérons le virus de la mosaïque du tabac comme une protéine autocatalytique qui, on peut le supposer pour le moment, requiert la présence de cellules vivantes pour sa multiplication » (Stanley 1935, p. 162). Ainsi Wendell Meredith Stanley conclut-il un article de 1935, intitulé « L'isolement d'une protéine cristalline possédant les propriétés du virus de la mosaïque du tabac », article qui deviendra rapidement célèbre (Creager 2002, p. 47 ; Kay 1986).

Formé en tant que chimiste dans les années 1920 à l'Université de l'Illinois et ayant obtenu une « mineure » en bactériologie, c'est donc avec une approche de chimiste que Stanley commence à étudier le VMT¹⁶ au début des années 1930. Cette approche coïncide parfaitement avec l'approche développée au sein de l'Institut Rockefeller, et en particulier au sein du Département de Pathologie des Plantes, dirigé par le pathologiste Louis Kunkel spécialisé dans les virus de plantes, Département que Stanley intègre en 1932 (Creager 2002, pp. 42-44 et pp. 49-50). L'Institut Rockefeller, institut de recherche médicale expérimentale établi en 1901 sur le modèle de l'Institut Pasteur en France – créé en 1886 – et dirigé par Simon Flexner, se distinguait néanmoins de son modèle par un accent fort mis sur la variété des domaines de recherche médicaux. Là où l'Institut Pasteur mettait davantage l'accent sur la bactériologie, l'Institut Rockefeller promouvait la coopération scientifique, l'interdisciplinarité et l'importance des sciences physiques et chimiques. Selon Simon Flexner, l'Institut Rockefeller reflète les changements que la physique et la chimie ont apporté à l'étude des phénomènes biologiques depuis le début du 20^e siècle (Flexner 1929-30, pp. 15-16). « Par conséquent, Stanley n'initia pas, mais plutôt hérita d'un accent mis sur l'étude chimique des virus, VMT inclus, au sein de l'Institut Rockefeller » (Creager 2002, p. 45).

¹⁶ Sur la formation et les premières années de chercheur de Stanley, voir Creager 2002, pp. 49-50. L'approche de chimiste de Stanley est marquée par un intérêt fort pour les questions biologiques et médicales : « bien que Stanley n'ait pas été officiellement formé à la biochimie [...], ses intérêts en tant que chimiste étaient, dès le début, médicaux » (Creager 2002, p. 50).

Les travaux de Stanley sur le VMT s'inspirent plus précisément des travaux du chimiste John Northrop et de son équipe – qui compte le bactériologiste Alfred Krueger à partir de 1930 – sur la purification et la cristallisation des enzymes digestives (Creager 2002, p. 50 ; Kay 1986). Stanley s'appuie également sur une méthode de quantification développée par Francis Holmes – également membre du laboratoire de Kunkel – appelée « méthode de lésion locale », et permettant de déterminer la concentration en virus du suc infectieux en comptant le nombre de lésions résultant de l'infection dans une variété précise de tabac – *Nicotiana glutinosa* (Creager 2002, p. 53). Mais plus directement encore, Stanley reprend et refait des expériences sur la purification et la cristallisation du VMT menées par C. G. Vinson et A.W. Petre, en montrant, notamment par l'attention portée au pH, que leurs analyses chimiques sur l'effet d'enzymes digestives – trypsine et pepsine – sur le VMT n'étaient pas toujours correctes (Creager 2002, pp. 50-53).

Les méthodes employées par Stanley ne sont donc pas nouvelles, mais son article de 1935 présente une nouveauté importante : alors que les cristaux obtenus par Vinson et Petre étaient moins infectieux que le jus obtenu à partir de plantes malades, et perdaient progressivement leur infectivité lors de nouvelles cristallisations, les cristaux obtenus par Stanley conservent leur infectivité envers les plants de tabac, même à des niveaux de dilution extrêmes.

Les cristaux sont plus de 100 fois plus actifs que la suspension obtenue en pilant [« *grinding up* »] des feuilles de tabac turc malades et environ 1000 fois plus actifs que le jus, gelé à double reprise, provenant de plantes malades. Un centimètre cube d'une dilution d'1 milliardième [1 to 1,000,000,000] des cristaux est en général infectieuse. La maladie provoquée par ceci, ainsi que par des solutions plus concentrées, s'est avérée être typiquement la mosaïque du tabac. (Stanley 1935, p. 161)

Dans le corps de l'article, ce que Stanley appelle le « matériau cristallin » qu'il a isolé et caractérisé, ou encore « la protéine cristalline », « la protéine », « la molécule » ou encore « les cristaux », est, dans la phrase qui conclut l'article, *identifié* au VMT. Cette identification d'un virus à une entité chimique a d'abord pour

conséquence de légitimer et promouvoir l'approche physico-chimique dans l'étude des virus, et à travers eux, de la vie.

En affirmant avoir isolé le virus comme un cristal, Stanley justifia une approche physico-chimique de la biologie et de la médecine. Pour les chercheurs de l'Institut Rockefeller, la prouesse de Stanley, celle d'obtenir un virus sous une forme « pure », marquait le triomphe des méthodes chimiques sur les méthodes bactériologiques, dans la quête pour appréhender les virus. (Creager 2002, p. 47)

Si les recherches de Stanley mêlent bien approches « bactériologique » (filtration, tests comparatifs d'infectivité, analyse sérologique) et « chimique » (purification, isolement, tests de pH, de composition, cristallisation), il est vrai que l'obtention d'un virus, entité capable de produire une maladie, sous la forme d'une molécule, consacre davantage l'approche chimique des virus – sans disqualifier cependant l'approche bactériologique.¹⁷ Cette approche chimique des virus est encore renforcée au cours des années 1930 par le développement ou l'application aux virus d'autres techniques physico-chimiques, telles l'ultracentrifugation que nous décrirons dans la suite de ce chapitre, la diffraction aux rayons X, ou encore l'électrophorèse.¹⁸

Cependant, plus que tout autre technique, la cristallisation semble avoir conférer à l'approche chimique des virus un poids symbolique et susciter des interprétations variées. Comment, en effet, interpréter l'isolement du VMT sous une forme « pure » et « cristalline », et l'affirmation de Stanley selon laquelle il s'agit là d'une « protéine autocatalytique » ?

¹⁷ Il est même parfois difficile de distinguer les deux approches, et nécessaire, en tout cas, de reconnaître que Stanley s'est inspiré des deux « traditions ». Sur la variété des méthodes utilisées et inventivité Stanley, voir Creager 2002, pp. 49-57.

¹⁸ L'électrophorèse est une technique utilisée en biochimie et biologie moléculaire essentiellement, et consistant à séparer, pour les caractériser, des espèces chimiques (protéines ou acides nucléiques) en fonction de leur charge électrique ou, à charge égale, en fonction de leur taille. Cette technique repose sur le déplacement d'ions (chargés positivement ou négativement) dans un champ électrique. Par exemple, l'électrophorèse sur gel peut être utilisée pour distinguer entre différents fragments d'ADN (macromolécule chargée négativement) : tous les fragments, placés dans le gel au sein duquel passe un courant, migrent vers la borne plus, mais les fragments plus petits migrent plus vite.

3.2.3. La cristallisation du VMT par W.M. Stanley : interprétations et critiques

La cristallisation du VMT s'inscrit dans un contexte où, comme on l'a rappelé (3.1), l'idée qu'un « virus » soit un très petit organisme était dominante. Les discussions qui suivent la cristallisation du VMT sont donc souvent polarisées entre deux interprétations différentes : virus comme molécule / virus comme organisme, dichotomie qui se superpose parfois, mais de manière non systématique, à celle entre virus non-vivant / virus vivant. Cette polarité ne permet cependant pas toujours de comprendre réellement la portée des discussions suscitées par la cristallisation du VMT : ce qui ressort des publications des chercheurs (matériau principalement étudié ici), c'est la recherche de compromis, entre la conception qu'ils avaient des virus avant la cristallisation, et celle qu'ils sont en train de construire après. On assiste alors à la formation d'hypothèses hybrides, et chez certains chercheurs, notamment Frederick Bawden et Norman Pirie, à une extrême prudence dans les conclusions qui peuvent être tirées des expériences faites, prudence qui se manifeste par une *réticence à affirmer de manière définitive*. C'est donc parfois sur la *réfutation* des hypothèses adverses (ou un de leurs aspects) plutôt que sur la *confirmation* de leurs propres hypothèses que se concentrent les efforts des chercheurs (dissymétrie confirmation/réfutation).

3.2.3.1. La cristallisation du VMT : l'interprétation de Stanley à travers ses textes et discours

L'article de Stanley en 1935 affirme que le VMT, obtenu sous forme de « cristal », serait une « protéine autocatalytique ». Pourquoi Stanley a-t-il ainsi interprété ses résultats ? Selon Lily Kay, il est possible que Stanley se soit inspiré des travaux de Leonard Troland (voir chap. 2) sur les enzymes autocatalytiques (Kay 1986, pp. 457-458). Les travaux de Northrop sur la cristallisation d'enzymes digestives ont cependant été sûrement une source plus immédiate d'inspiration dans l'identification du VMT à une protéine autocatalytique.

La juxtaposition, au sein du laboratoire de Northrop, d'études relatives à deux types différents de systèmes [le bactériophage et les enzymes digestives], a conduit à la formation, localement, d'une interprétation selon laquelle les virus, comme les enzymes digestives, seraient engendrés de manière autocatalytique à partir de précurseurs. (Creager 2002, p. 64 ; voir aussi Kay 1986, pp. 454-455)

Plus précisément, Northrop lui-même refusait de concevoir le bactériophage comme un virus : il n'identifiait donc pas « les virus » aux enzymes digestives, mais simplement le bactériophage. Mais pour ceux qui, comme Stanley, voyaient le bactériophage comme un virus, il était possible de considérer l'ensemble des virus comme des enzymes digestives. « Ces conceptions de l'autocatalyse comme mécanisme de reproduction des virus ont été adoptées par Stanley en même temps que les méthodes de purification des enzymes sous forme de protéines élaborées par Northrop » (Creager 2002, p. 64).

Mais quel sens cela a-t-il pour Stanley d'associer un virus à une protéine autocatalytique et à un cristal, et comment ce sens évolue-t-il au cours des années ? L'examen de publications de Stanley, prises à quelques années d'intervalle et mises en parallèle avec les développements importants des réflexions sur l'origine des virus et sur l'origine de la vie, permet de comprendre la manière dont Stanley a progressivement construit et explicité son interprétation de la cristallisation du VMT – et la manière dont il a présenté celle-ci publiquement.

Article de 1937 (février) : une protéine surprenante à la frontière entre vivant et non-vivant

Dans un article de 1937, paru dans *l'American Journal of Botany*, Stanley fait précéder la présentation de ses travaux par un rapide historique, rappelant notamment les différentes hypothèses proposées par Ivanovski et Beijerinck sur la nature du VMT, le premier suggérant un agent de type organisme (« organismal ») et le second une entité infectieuse d'un genre nouveau (Stanley 1937a, p. 59). C'est donc

dans le cadre de cette dichotomie que Stanley envisage ses propres travaux, et ce qu'il considère comme l'un des résultats les plus importants, à savoir que « le virus soit de nature protéique [protein in nature] » (*Ibid.*, p. 59). Le VMT serait donc bien un nouveau type d'agent infectieux : une molécule, et non pas un organisme. Plus précisément, il s'agirait d'une protéine au poids moléculaire considérablement plus élevé que le poids moléculaire des protéines connues – le VMT ayant un poids moléculaire de 17 000 000.¹⁹

Que la conclusion de l'article écrit par Stanley en 1935 soit ici retranscrite sans qu'aucun changement soit apporté est pourtant surprenant, car entre-temps, comme l'ont rappelé Creager (2002) et Kay (1986), Frederick Bawden et Norman Wingate (Bill) Pirie ont montré par l'étude de différentes souches du VMT que l'agent chimique isolé contenait systématiquement du phosphore et du sucre, indicateurs de la présence d'un acide nucléique : toute préparation de l'agent qui lui ôtait ces composants – en particulier le phosphore – le rendait inactif. Le VMT ne serait donc pas une protéine mais une nucléoprotéine.

Notre seule preuve que l'acide nucléique trouvé dans nos préparations est une partie intégrante et essentielle du virus est la constance avec laquelle nous avons observé du phosphore et du sucre au sein d'un grand nombre de préparations différentes du virus, obtenues à partir de différentes plantes hôtes ; et c'est aussi le fait que, jusqu'à présent, nous avons été incapables d'obtenir une préparation du virus pleinement active qui soit dépourvue de phosphore. (Bawden & Pirie 1937, p. 310)

¹⁹ La masse moléculaire (*molecular weight* dans le texte de Stanley, mais on utilise aussi l'expression *relative molecular mass*) correspond à la masse d'une molécule. Cette masse est relative à « l'unité de masse des atomes » ou « uma » qui correspond par convention à un douzième de la masse d'un atome de carbone 12 (isotope ¹²C). Elle est sans unité mais est souvent donnée en daltons (Da) ou kilodalton (kDa), un dalton correspondant à l'unité de masse des atomes (uma). Elle est calculée en faisant la somme des masses atomiques de chaque élément constituant la molécule, multiplié par le nombre d'atomes de cet élément dans la formule moléculaire. Expérimentalement, cette masse peut être mesurée (pour les molécules de taille petite ou moyenne) par spectroscopie de masse, technique qui permet d'identifier des molécules par la mesure de leur masse et dont le principe consiste à séparer en phase gazeuse des molécules chargées (ions) en fonction de leur rapport masse/charge (*m/z*). Pour les plus grosses molécules comme les protéines, d'autres techniques peuvent être utilisées, notamment l'ultracentrifugation ou l'électrophorèse. Pour donner un ordre de repère certes très vague, une protéine fait souvent plus de 12 kDa. Le poids moléculaire du VMT, mesuré par Stanley et son équipe, est donc considérablement plus élevé puisqu'il correspond à 17 000 kDa.

Cependant, dans cet article de début 1937, Stanley ne semble pas accepter l'idée que l'acide nucléique soit une part essentielle du virus : « il a été possible d'enlever ces deux éléments [phosphore et sucre] par dialyse, ils ne font donc pas partie intégrante de la molécule » (Stanley 1937a, pp. 59-60).²⁰

De là, Stanley examine les « implications » de cette identification de la « protéine cristallisée » au VMT. En s'autorisant « un degré modéré de généralisation » permettant de penser que le résultat obtenu pour le VMT pouvait être étendu à d'autres virus, Stanley affirme qu'une telle découverte rend la frontière séparant le vivant du non-vivant « inexistante » (*Ibid.*, p. 66).

Au vu des propriétés que cette protéine possède, la limite entre le vivant et le non-vivant tend à devenir inexistante car, alors même que la protéine possède des propriétés qui ont été considérées comme caractéristiques des vivants, telles la spécificité d'hôte et la capacité à se reproduire et à muter, il s'agit néanmoins d'une molécule de protéine, et en tant que telle, elle peut être conçue comme non-vivante. (*Ibid.*, p. 66)

La protéine que serait le VMT représenterait alors un « lien » entre l'organisation observée chez les molécules et celle observée au sein des cellules, si l'on suppose, comme le fait Stanley, que la taille de cette molécule pourrait lui permettre d'avoir une organisation suffisante pour posséder certaines propriétés du vivant. En partant de la possibilité d'obtenir le VMT sous forme de « cristal » et de molécule, Stanley ne conclut donc pas que les virus – du moins certains – ne sont pas vivants : au contraire, il choisit une hypothèse hybride, plaçant les virus à la frontière entre la vie cellulaire et le monde des molécules.

Stanley conclut cependant son article sans prendre clairement position, et de manière imprécise ou contradictoire :

Que l'on regarde cette protéine comme vivante, non-vivante, comme un gène, un super-catalyseur, un organisateur, ou comme une protéine pathologique, son étude est réellement fascinante. [...] la description que Beijerinck a fait du VMT en 1898,

²⁰ Stanley s'oppose également aux critiques reçues de la part de Bernal et Fankuchen sur la cristallinité de son matériel (Stanley 1937a, p. 60).

celle d'un 'fluide vivant contagieux' et d'un nouveau type d'agent infectieux apparaît donc correcte. (*Ibid.*, p. 66)

Mais une molécule peut-elle être assimilée à un « fluide » ? En outre, Stanley fait du VMT un « vivant », après l'avoir placé, quelques lignes plus haut, « entre » le vivant et l'inerte.

Article de 1938 (conférence de décembre 1937) : les virus et leur reproduction, le protoplasme et la frontière du vivant

En décembre 1937 à Indianapolis, Stanley présente une conférence intitulée « la Reproduction des virus-protéines » au sein d'un symposium de l'American Society of Naturalists, l'American Society of Zoologists, la Botanical Society of America, la Genetics Society of America, et l'American Association for the Advancement of Science. L'article de 1938 qui en est la trace écrite s'ouvre non pas sur des questions sur la nature des virus – organisme ou molécule – mais sur des considérations sur la vie, et fait en particulier référence à la théorie protoplasmique : « Le protoplasme est la substance de la vie. Il a été, pendant un temps, considéré comme la matière vivante sous sa forme la plus simple » (Stanley 1938, p. 110). Le choix d'ouvrir cette conférence sur le problème de la vie peut être expliqué par le public du symposium, réunissant des chercheurs travaillant sur les animaux, sur les plantes, mais aussi sur les gènes. Le problème de la vie, comme nous le montrerons, reviendra à plusieurs reprises dans les écrits de Stanley – il ne nous semble donc pas sûr qu'il soit possible d'affirmer, comme le fait Lily Kay, que Stanley « n'avait pas d'intérêt particulier » pour les questions sur la nature des virus et sur leurs « aspects philosophiques » (Kay 1986, pp. 454-455).

Faire référence, en 1938, à la théorie protoplasmique, théorie ancienne et en grande partie tombée en désuétude, peut sembler surprenant (voir chap. 2). Mais il semble que cette théorie ait néanmoins survécu, sous des formes ajustées au développement des connaissances, jusqu'au début des années 1940 au moins, comme

en atteste cette référence qu'y fait Stanley, mais aussi la publication de l'ouvrage collectif *La Cellule et le protoplasme (The Cell and Protoplasm)* en 1940 – ouvrage auquel Stanley a d'ailleurs contribué. L'hypothèse du protoplasme comme fluide vital indifférencié, « parfaitement homogène, élastique, contractile, diaphane, sans trace d'organisation, de fibres, de membranes ni d'apparence de cellularité » (Dujardin 1835, *in* Conklin 1940, p. 14)²¹ a été progressivement abandonnée au vu de la complexité du protoplasme, fait de multiples composés en interaction et variant selon les espèces.

Comme c'est souvent le cas lorsqu'une importante théorie est pour la première fois proposée²², cette théorie protoplasmique a d'abord été portée trop loin. Il a été supposé par certains que le protoplasme était un composé chimique bien défini, une substance vitale, et que la solution de tous les problèmes concernant toute vie serait trouvée dans la structure et les fonctions de cet unique composé. (Conklin 1940, p. 14)

Etant donné cet abandon d'une conception du protoplasme comme fluide vital fondamental, pourquoi Stanley fait-il ici référence à la théorie protoplasmique ?

Voilà la présentation que Stanley fait de cette théorie.

Les biologistes ont, pendant de nombreuses années, cherché à différencier le vivant du non-vivant au sein du protoplasme, sans grand succès. [...] un grand nombre des idées les plus anciennes ont été écartées et la discussion s'est organisée autour de la question de savoir si une substance vitale entrainait en jeu ou si le protoplasme résultait d'une certaine combinaison de substances, elles-mêmes non-vivantes. La plupart des chercheurs semblent penser que la vie résulte d'une certaine combinaison d'un certain nombre de composants, mais que si une unique substance vitale est essentielle, il s'agit probablement d'une protéine ou d'un complexe de protéines. (Stanley 1938, p. 110)

Ce récit retranscrit bien l'évolution de la théorie protoplasmique d'une théorie de la « simplicité » ou de « l'unité » de la substance vitale à une théorie de la vie comme un

²¹ Conklin ne donne malheureusement pas la référence précise du texte de Dujardin.

²² La théorie protoplasmique se forme au cours de la première moitié du 19^e siècle. L'appellation « théorie protoplasmique » semble cependant plus tardive et pourrait être attribuée à O. Hertwig en 1892 (Conklin 1940, p. 14 ; voir le chapitre 2 de cette thèse).

système, une combinaison, un complexe. Cependant, Stanley maintient l'idée qu'une substance vitale par excellence pourrait exister *au sein du* protoplasme (et non plus être le protoplasme, ce qui différencie la position de Stanley des versions plus anciennes de la théorie protoplasmique) : si elle existe, il s'agit d'une protéine ou d'un assemblage de protéines. La position de Stanley est donc relativement ambiguë : sans exclure la représentation de la vie comme résidant dans l'interaction complexe de plusieurs composants, il situe néanmoins le siège de l'activité vitale dans « une » substance – une tendance qui sera encore plus nette dans ses futures publications, où il cherchera à définir et à étudier « la » substance vitale (voir par exemple Stanley 1941).

C'est donc juste après avoir envisagé que les protéines pouvaient être la substance vitale « essentielle » que Stanley en vient aux virus, qu'il a d'ailleurs nommés, dans son titre, « les virus-protéines » (« virus proteins », qu'on pourrait également traduire par « les protéines de virus »²³). Après avoir affirmé, comme il l'avait déjà fait dans son article de février 1937, que les virus, au regard de leur taille, couvrent le « fossé » allant des organismes aux molécules et donc constituent un pont entre vivant et non-vivant, Stanley revient au VMT pour montrer qu'il s'agit là d'une *molécule* (protéine) possédant une activité reconnue comme *vitale* : la reproduction.

Quatre ajouts importants nous semblent être faits par rapport à ses précédentes publications.

(1) Tout d'abord, la reproduction est présentée comme ce qui confère aux virus un intérêt primordial pour comprendre la vie : « C'est cette propriété des virus-protéines qui peut nous donner une piste dans notre étude de la croissance du protoplasme » (Stanley 1938, p. 114). La question n'est donc pas ici de savoir si les virus sont vivants – Stanley y a déjà répondu en plaçant les virus à la frontière entre vivant et non-vivant – mais de savoir en quoi les virus peuvent permettre d'apprendre quelque chose sur la

²³ Nous avons choisi de traduire « virus-protéines » étant donné l'identification que fait Stanley du virus – le VMT – à une « protéine », ou plus exactement, à partir de la fin de l'année 1937, à une « nucléoprotéine ». La traduction « les protéines de virus » laisserait au contraire entendre que la protéine/nucléoprotéine n'est qu'un composant parmi d'autres du virus.

vie, ou plus exactement fournir un moyen, un outil pour étudier la vie. Cette tendance à considérer les virus comme un moyen d'étudier la vie se renforcera, chez Stanley mais aussi chez de nombreux chercheurs, dans les décennies suivantes.

(2) Ensuite, Stanley examine beaucoup plus attentivement que dans ses articles précédents ce que peut être la nature des virus et ce qui caractérise la vie et les organismes : les virus sont-ils comparables aux « organismes ordinaires » et si oui, en quoi ? Passant en revue différents critères souvent considérés comme propres aux organismes vivants²⁴, Stanley montre que les virus ne peuvent, sur la base d'un unique critère, être clairement et définitivement distingués des organismes ordinaires. Par exemple, l'impossibilité de cultiver les virus en l'absence de cellules vivantes n'indiquent pas qu'ils diffèrent radicalement des organismes comme les bactéries par exemple, car d'autres organismes, eux aussi parasites intracellulaires obligatoires, requièrent la présence de cellules vivantes pour leur multiplication. De même, la possibilité de cristalliser un virus n'indique pas que l'on a affaire à une entité non-vivante.

Nous savons que la cristallisation est simplement orientation et que cette orientation a lieu dans de nombreux systèmes vivants. Un muscle étiré est orienté et montre, par diffraction aux rayons-x, une structure qui est caractéristique de l'état cristallin. À certaines étapes de la division cellulaire, une orientation se fait au sein du noyau, car il devient hautement doublement réfractif. Je ne pense pas, par conséquent, que le fait de pouvoir provoquer un alignement ordonné de la protéine VMT doive nécessairement signifier qu'elle n'est pas vivante. (Stanley 1938, p. 117)

Cette remarque de Stanley laisse penser qu'il a lu et intégré l'article de Frederick Bawden et Norman Pirie, où ceux-ci critiquent l'idée que la cristallisation soit une preuve de la nature non-vivante de quoi que ce soit (Bawden & Pirie 1937, p. 312 ; voir également la suite de cette section).

²⁴ Ces critères sont : la possibilité ou impossibilité de culture en l'absence de cellules vivantes, la possibilité ou impossibilité de cristallisation, la présence ou absence de parois cellulaires, la solubilité, la respiration, et enfin la taille.

Aucun critère ne peut donc, individuellement, permettre d'affirmer que les virus ne sont pas vivants et qu'ils ne sont pas des organismes – Stanley ne distingue pas clairement ces deux termes. Cependant, il avoue avoir des réticences à en conclure que les virus peuvent être, pour autant, assimilés aux organismes ordinaires. Considérer « collectivement » les différents critères induit une « tendance vers un doute raisonnable sur la question de savoir si les virus sont réellement similaires en tous points aux organismes » (*Ibid.*, p. 118). Ce « doute raisonnable », associé à la considération de la taille des virus, le conduit alors à supposer que les virus sont bien différents des organismes ordinaires, mais qu'ils pourraient néanmoins représenter « le type le plus simple d'organisme » (*Ibid.*, p. 119).

Les idées que Stanley présente alors sont, comme il le précise lui-même, de l'ordre de la « spéculation » : « Je souhaite attirer votre attention sur le fait que cette partie de la discussion n'est pas basée sur des faits, mais sur l'imagination » (*Ibid.*, p. 117).

Etant donné d'une part, raisonne Stanley, que certains virus sont plus petits que certaines molécules de protéines connues, et que d'autre part, « un certain degré de complexité [est] nécessaire pour la vie », est-il possible qu'une unique molécule puisse posséder, d'une certaine manière, le degré de complexité qui est caractéristique des organismes, ou faut-il que plusieurs molécules soient présentes pour que la vie puisse se manifester ? Stanley suppose possible qu'« une unique grande molécule » puisse contenir une structure capable de posséder des propriétés à peu près similaires aux propriétés qui résultent de l'interaction de plusieurs molécules différentes au sein d'un système vivant. Revenant aux virus, il affirme donc

qu'il est peut-être possible qu'au sein de cette combinaison chimique d'acide nucléique et de protéine de haut poids moléculaire, nous ayons une organisation suffisante à l'intérieur d'une seule molécule pour la doter des propriétés similaires aux propriétés vitales [« *life-like properties* »] qui la caractérisent. Une telle entité pourrait être regardée comme le type le plus simple d'organisme, un organisme duquel tout matériau superflu [*extraneous*] aurait été enlevé and qui serait devenu si fortement parasitique qu'il ne pourrait se reproduire que dans des conditions très spéciales. (*Ibid.*, p. 119)

Ces « *life-like properties* » dont parle Stanley sont avant tout la reproduction, qu'il considère comme « la véritable base de la vie » (*Ibid.*, p. 120). S'il fait des virus – du moins les plus petits d'entre eux – les plus simples des organismes, à la frontière entre le vivant (les « organismes ordinaires » comme les bactéries, les animaux, les plantes) et le non-vivant (les molécules incapables de se reproduire), c'est donc parce qu'il adopte une certaine conception de la vie centrée sur la reproduction.

(3) Un changement important s'opère d'ailleurs au sein de cet article de 1938 dans sa manière de concevoir la reproduction des « virus-protéines ». Alors que, jusqu'ici, il avait supposé que la reproduction des virus (du moins certains d'entre eux) était une autocatalyse – les virus étant d'abord décrits comme des protéines autocatalytiques – il revient sur cette affirmation ici, en montrant que la reproduction des virus n'est pas une « véritable réaction autocatalytique » (*Ibid.*, p. 116).²⁵ Les réactions autocatalytiques sont associées à la présence d'un précurseur – par exemple le trypsinogène pour la trypsine – alors qu'aucun précurseur similaire au virus-protéine n'a été trouvé. En outre, la reproduction des virus-protéines n'a eu lieu qu'au sein de cellules vivantes, contrairement aux réactions autocatalytiques, reproductibles en milieu artificiel. Enfin, la reproduction des virus-protéines est associée à des mutations, donnant naissance à des souches différentes et il ne semble pas que ces différentes souches soient produites à partir de souches déjà présentes – comme « contaminants » – dans la souche initiale. C'est donc que ces souches variées sont bien produites par un phénomène de « mutation ». Là aussi, c'est une raison de douter du fait que la reproduction des virus-protéines soit une réaction autocatalytique. Stanley fait preuve ici d'une extrême prudence.

Il me semble qu'il est mieux d'admettre notre ignorance [...]. C'est un fait, nous ne savons pas tout ce qui se passe à l'intérieur d'une cellule vivante, et en dépit des nombreuses tentatives pour dupliquer ces événements ou l'ensemble des conditions qui prévalent à l'intérieur d'une cellule vivante, nous n'avons pas eu de succès. (*Ibid.*, p. 116)

²⁵ Il est fort probable que cette révision du mécanisme de multiplication des virus soit le résultat des critiques faites par Bawden et Pirie à Stanley (1937).

Etant donné que le TMV représente, comme les autres virus-protéines, une entité qui n'est pas familière, Stanley n'apporte aucune conclusion définitive sur le mécanisme de reproduction impliqué. Dans un autre article de 1937 (voir Creager 2002, p. 75, note 102 ; Stanley 1937b), il a supposé qu'il pouvait s'agir de polymérisation ou de synthèse directe. Ici, il s'autorise à « spéculer » sur ce mécanisme, en supposant qu'il s'appuie peut-être sur des forces de surface, telles celles étudiées par Langmuir : ce faisant, Stanley se réfère, pour penser la reproduction des virus, à la théorie colloïdale (voir chap. 2).²⁶

(4) Enfin, cet article montre également que Stanley essaie, à partir de 1938 au moins, d'articuler sa conception de la nature des virus comme entités à la frontière entre vivant et non-vivant, à la question de l'origine des virus. Pour cela, il s'inspire pour cela explicitement de l'hypothèse formulée en 1935 par Robert Green, professeur de bactériologie à l'Université du Minnesota, sur l'origine des virus. Inspiré par les travaux de J. B. S. Haldane (1932) et notamment par l'idée que les changements évolutifs, bien loin d'être inexorablement des « progrès » ou des « gains », sont la plupart du temps dégénératifs (associés à des pertes de fonctions et de structures), Green a alors supposé que les virus pourraient être le fruit d'une évolution rétrograde (ou dégénérative) de microbes unicellulaires.

Plus précisément, Green suppose d'abord deux origines possibles des virus. Ils pourraient d'une part être les descendants d' « ultramicrobes » (microbes comparables en termes de taille aux virus) qui vivaient autrefois de manière indépendante (non parasitique) mais qui sont désormais éteints. Mais d'autre part, les virus pourraient être des « formes de vie » parasites (Green 1935, p. 444) résultant de l'évolution rétrograde à partir de microbes semblables aux microbes visibles (au microscope optique) connus aujourd'hui. Ce qui conduit Green à opter pour la seconde hypothèse, c'est l'absence d'ultramicrobes vivant de manière indépendante : cette absence pourrait certes n'être qu'apparente, et on pourrait un jour découvrir de telles

²⁶ Dans un article de 1948, Stanley fera encore d'autres suppositions pour penser la multiplication virale, apparentant celle-ci à la fission binaire ou à un mécanisme encore inconnu (Stanley 1948, p. 449).

formes de vie ; mais étant donné l'état des recherches, cela reste « très improbable » (Green 1935, p. 444). C'est pourquoi Green conclut :

La supposition d'un monde présent ou passé d'ultramicrobes vivant de manière indépendante est une pure conjecture, qu'aucun fait n'appuie. Une théorie de l'origine microbienne des virus filtrables par évolution rétrograde à partir de microbes visibles découle naturellement de notre connaissance de l'évolution dans le monde visible. (Green 1935, p. 444)

Comme l'a remarqué Podolsky (1996, p. 100), Green remet radicalement en question la vision progressive de l'évolution telle qu'elle était appliquée aux virus : les virus étant plus « simples », ils devaient nécessairement avoir précédé toute autre forme de vie plus complexe. Or, si l'évolution n'est plus synonyme de progrès – ou du moins d'accroissement de la complexité – mais se fait essentiellement par des pertes, de manière rétrograde, alors les virus ne sont plus nécessairement premiers dans l'histoire de la vie, du fait de leur simplicité : il est possible qu'ils *dérivent* d'entités plus complexes, comme les microbes.

En vérité, les plus petits virus représentaient en réalité les derniers, plutôt que les premiers, des virus étant apparus sur Terre, les produits d'intenses rétrogradations et parasitisme. (Podolsky 1996, pp. 100-101)

Une telle hypothèse nous paraît essentielle pour comprendre comment a pu être repensée la place des virus dans le monde vivant. Il était possible désormais de penser que les virus aient une place dans l'*évolution* sans pour autant qu'il soit nécessaire de supposer qu'ils aient été parmi les *premiers* et plus simples êtres vivants, supposition qui se heurtait au constat empirique de la dépendance des virus par rapport aux cellules. Autrement dit, l'hypothèse de Green réconcilie l'évolution des virus avec leur fonctionnement parasitaire.

C'est sans doute parce que les virus ont, pour Green, une place cohérente dans l'histoire du vivant, qu'il n'a pas de mal à reconnaître, dans ce même article de 1935 intitulé « Sur la Nature des virus ultrafiltrables », que les virus sont des formes

« incomplètes » ou « partielles » de vie, une vie dont la compréhension est pour Green inspirée de la théorie colloïdale et de la théorie protoplasmique.

Il est concevable que le processus rétrograde se poursuive jusqu'à ce que seules les molécules associées à la reproduction restent et constituent l'entité parasitaire. Un tel résidu pourrait être aussi petit qu'une unique molécule colloïdale et correspondrait aux plus petits des virus. Un tel virus ne serait une unité complète de vie que lorsqu'il serait immergé dans le protoplasme vivant. [...] Alors que la cellule hôte continuerait ses activités métaboliques, le virus serait un individu vivant fonctionnel. (Green 1935, p. 445)

L'hypothèse de Green a été renforcée par Sir Patrick Laidlaw en 1938 par un ensemble de preuves expérimentales, qui manquaient d'une certaine manière à l'hypothèse formulée par Green.²⁷ Laidlaw, notant d'abord la continuité de taille entre les plus petits virus et les plus petites bactéries, a insisté sur les similarités entre ces deux groupes : similarités sérologiques ; présence de corps d'inclusion accompagnant les infections virales, corps d'inclusion possédant des similarités morphologiques avec les bactéries ; et enfin présence de protéines, lipides et glucides dans certains des plus grands virus. Enfin, Laidlaw a ajouté à cela des observations de bactéries pathogènes (bacille de la typhoïde ou staphylocoque) devenant davantage parasites et dégénéral fonctionnellement lorsqu'elles étaient placées dans des environnements où certains nutriments, habituellement non disponibles et synthétisés par ces bactéries, étaient disponibles. Comme le souligne Podolsky, l'hypothèse des virus comme « bactéries paresseuses » [*lazy bacteria*] (Laidlaw 1939 [1938], p. 32), alors renommée « hypothèse de Green-Laidlaw » s'appuyait donc sur des preuves expérimentales, certes « de circonstances », donc ne permettant pas d'obtenir une preuve décisive de l'évolution rétrograde des virus, mais qui, « [prises] en combinaison, [étaient] assez persuasives » (Podolsky 1996, p. 101).

²⁷ Selon Podolsky, l'hypothèse formulée par Green manque justement de preuves expérimentales. Cependant, même si les preuves expérimentales apportées par Green sont moins nombreuses et moins précises que celles de Laidlaw, elles ne sont pas absentes : Green part non seulement du fait que l'on n'a jamais trouvé d'ultramicrobes vivant de manière indépendante ; mais en outre il reprend l'exemple du microorganisme *Pasteurella tularensis* comme preuve qu'un microbe peut perdre une certaine fonction (ici le métabolisme de la cystine) en fonction de l'environnement (Green 1935, p. 444).

Stanley n'avait pas connaissance, en 1938, des arguments de Laidlaw, ce qui ne l'empêcha pas « d'être prêt à écouter et populariser l'hypothèse radicale de Green » (Podolsky 1996, p. 101). L'une des raisons qui ont pu conduire Stanley à soutenir cette hypothèse est l'appui qu'elle offrait à sa propre hypothèse d'entités intermédiaires entre les organismes connus et les molécules, des entités à la frontière entre le vivant et le non-vivant.

Green a déjà indiqué qu'on pourrait s'attendre à ce qu'un microbe intracellulaire subisse une perte de fonction du fait que celle-ci serait assurée par le protoplasme environnant. Une telle évolution rétrograde, dit-il, pourrait progresser jusqu'au point où ne resterait qu'une unique molécule, et on pourrait s'attendre à ce que cette molécule possède des propriétés inhabituelles mais qu'elle ne soit fonctionnellement complète qu'une fois immergée dans le protoplasme. Nous aurions, par conséquent, une entité possédant toutes les propriétés physiques et chimiques d'une molécule et, en même temps, les propriétés potentielles d'un organisme, sans être elle-même un organisme fonctionnellement complet. Il est évident que cette description correspond aux virus-protéines. Il pourrait y avoir des intermédiaires entre une telle entité et les organismes vivants ordinaires. L'étude de certains des plus grands virus, tel le virus de la vaccine, devrait répondre à cette question. (Stanley 1938, p. 119)

Stanley, en se référant à Green et en faisant des virus les plus petits « les plus simples des organismes », à la frontière entre vivant et non-vivant, entre vie « réelle » et vie « potentielle », propose une hypothèse sur la nature des virus véritablement hybride, qui refuse la distinction nette entre organisme et molécule. La définition de la vie qui sous-tend les hypothèses de Stanley, centrée sur la reproduction, essaie néanmoins d'articuler une conception de la vie centrée sur un agent, une « unité ou substance vitale » avec une conception de la vie centrée sur l'interaction, la complexité et l'organisation. Cette position pourrait apparaître contradictoire ou incohérente, mais elle semble également traduire les difficultés propres à la notion de vie et à sa compréhension à cette époque – mais aussi à la nôtre, quoique pour d'autres raisons comme le montrera le chapitre 6 cette thèse – où les constituants cellulaires et leurs interactions étaient encore relativement peu connus, laissant ainsi ouverte la

possibilité qu'un composant soit plus proprement « vital » ou « essentiel » à la vie (envisagée comme reproduction) que les autres.

L'article de 1938 expose donc un certain nombre de changements dans les conceptions de Stanley sur les virus et sur la vie. L'hypothèse qui fait des virus des molécules et en même temps les plus simples des organismes est une hypothèse hybride. Alors que certains virus, et notamment le VMT, sont définitivement pensés comme des molécules, leur origine pourrait être reliée à l'histoire des organismes, comme le laisse entendre Stanley en se référant à Green. Les confusions et les hésitations dont témoigne cet article – notamment sur le fait de rapporter la vie à « une substance vitale » ou à une « interaction de substances » – nous semblent traduire une conscience des limites des connaissances de l'époque, notamment des composants cellulaires et de leurs interactions.

Article de 1941 : quelques aspects chimiques, médicaux et philosophiques des virus

La première partie de cet article, qui retranscrit l'adresse faite par Stanley lorsqu'il accepta la Médaille d'Or [*Gold Metal*] de l'American Institute of the City of New York, est consacrée aux aspects « chimiques » des virus et permet de comprendre dans quelle mesure exactement son approche peut être qualifiée de « physico-chimique ». Stanley revient sur l'identification « consensuelle » (c'est ainsi qu'il se réfère aux conclusions de Rivers) des virus à de petits organismes (Stanley 1941, p. 146). Comme en 1938, Stanley refuse de voir dans les virus des organismes similaires aux bactéries, puisque le VMT est une « nucléoprotéine » (*Ibid.*, p. 147) : en affirmant cela, il montre non seulement qu'il a intégré les critiques faites par Bawden et Pirie en 1937 sur le caractère essentiel de l'acide nucléique, mais en outre, il rompt partiellement avec l'enseignement de Louis Kunkel, qui était pleinement convaincu que les virus étaient de petits organismes. Cependant, Stanley ne rompt que partiellement avec les idées de Kunkel, et ce pour deux raisons. Premièrement, comme Kunkel, il est convaincu de l'intérêt et de la nécessité des méthodes chimiques pour étudier les virus.

Deuxièmement, il refuse certes d'identifier les virus aux organismes *déjà connus*, mais comme l'ont montré ses articles précédents et comme le montreront les suivants, il laisse ouverte la possibilité que les virus représentent un organisme jusqu'à présent inconnu, extrêmement simple.

L'approche physico-chimique de Stanley est donc épistémologique, et non ontologique : il ne s'agit pas de nier la spécificité des virus (ou des vivants) en les réduisant à n'être que des complexes physico-chimiques, mais il s'agit de défendre la nécessité d'utiliser des méthodes chimiques [dont celles qui s'appuient sur la théorie colloïdale] pour les comprendre, quelle que soit leur nature générale.

Il me semble que l'activité biologique représentée par un virus donné doit appartenir à une entité tangible, et que cette entité soit un organisme, une molécule, un 'molechisme' ou un 'organule', il devrait être possible par des méthodes chimiques de purifier, concentrer et finalement d'isoler cette entité, et d'apprendre quelque chose sur sa nature en général. (*Ibid.*, p. 146)

La seconde partie de l'article, consacrée aux aspects médicaux des virus, nous intéresse dans la mesure où Stanley développe une analogie entre les virus et les gènes. Non seulement les virus (certains d'entre eux) peuvent être décrits comme des nucléoprotéines, ce qui est aussi le cas de « porteurs de l'hérédité » (*Ibid.*, p. 148), mais surtout les virus possèdent, comme les gènes, la capacité de se reproduire au sein des cellules. « Inoffensifs », « sans vie » lorsqu'ils ne sont pas en contact avec des cellules susceptibles, les virus peuvent, lorsqu'ils entrent en contact avec celles-ci, perturber leur métabolisme de façon à ce que des répliques du virus soient produites. Cette analogie entre gènes et virus, fortement présente dans la recherche sur les virus à partir des années 1940 et 1950, permet à Stanley d'esquisser une autre manière de concevoir la « vie » des virus, différente de celle qui compare les virus aux organismes : les virus pourraient avoir une vie par alternance, qui ne prendrait effet qu'au sein des cellules, comme les gènes ne « vivent » qu'à l'intérieur des cellules.

Cette analogie entre virus et gènes a également des conséquences sur les aspects « philosophiques » des virus, qui constituent l'objet de la troisième et dernière partie

de l'article. Par « philosophique », Stanley entend principalement ici des questions de *nature* et d'*origine*, qu'il énonce ainsi comme étant l'enjeu principal des « aspects philosophiques » des virus : « Le Docteur Rivers a déjà indiqué que des considérations sur la nature et l'origine des virus mènent en fin de compte à une discussion sur la nature et l'origine de la vie » (*Ibid.*, p. 150).

Stanley examine d'abord trois hypothèses concernant l'origine des virus : à la différence de l'article de 1938, où il privilégiait clairement l'hypothèse de Green (Green-Laidlaw) d'une origine des virus par évolution rétrograde à partir de bactéries, pensée comme un parasitisme accru et lié à une perte de fonctions et des structures associées, Stanley présente ici deux autres possibilités.

S'appuyant sur l'analogie entre virus et gènes, il propose d'abord une autre biogenèse possible des virus, non pas à partir des bactéries (biogenèse rétrograde) mais à partir de virus ou d'entités intracellulaires « semblables à des virus » [virus-like]. Il reste assez allusif sur ce que pourraient être ces entités, mais il évoque plus haut dans son article la possibilité pour les virus de provenir des gènes (ou de matériel nucléaire), ou d'entités cellulaires altérées susceptibles de conduire à une activité virale ou cancéreuse (Stanley 1941, p. 149). Il est intéressant de voir que Stanley qualifie cette possible origine endogène, cellulaire des virus de « biogenèse » : en un sens faible, il s'agit simplement de faire dériver les virus de la vie (« bios ») des cellules. Mais il est possible que Stanley ait utilisé le terme biogenèse en un sens plus radical : les virus viendraient d'êtres vivants non pas cellulaires mais intracellulaires, tels les gènes ou d'autres composants cellulaires. Une telle conception ferait des gènes par exemple des êtres vivants. La suite de cette section et le chapitre 5 montreront que la possibilité que Stanley ait utilisé « biogenèse » dans ce sens fort ou radical ne peut être exclue. Cependant, même s'il suppose qu'une telle origine endogène des virus est possible, Stanley semble, entre ces deux biogenèses possibles, pencher pour celle d'une évolution rétrograde des virus à partir des bactéries.

Mais à ces deux biogenèses possibles des virus (par évolution rétrograde ou de manière endogène), Stanley ajoute une dernière possibilité. Faisant référence aux

travaux d'Oparin, publiés en 1938 dans leur traduction anglaise (Fry 2006, note 8), il n'exclut pas une hétérogenèse des virus, donc une origine des virus à partir non d'êtres vivants mais de matière inerte. Certes, il reconnaît qu'il est difficile de penser que les virus, qui dépendent des cellules, pourraient être apparus avant les cellules. Cependant, « d'autres personnes pensent que ce n'est qu'une question d'étape, d'une synthèse *in vivo* à une synthèse *in vitro*, et préfèrent utiliser les virus comme preuve qu'une molécule pourrait se dupliquer *in vitro* » (*Ibid.*, p. 150). Autrement dit, si une synthèse *in vivo* des virus est possible, qu'est-ce qui interdit de penser qu'une synthèse *in vitro*, autrement dit en l'absence de cellule vivante, est également possible ?

De manière un peu étonnante, Stanley est loin de rejeter une telle possibilité : « Il faut admettre que la théorie de l'hétérogenèse est un véritable défi, et pourrait servir à expliquer l'origine des virus » (*Ibid.*, p. 150). En admettant cette hypothèse au rang d'essai, il reconnaît implicitement la possibilité que les virus soient apparus avant les cellules. La manière dont il comprend et utilise la conception développée par Oparin est ainsi très surprenante : Stanley ne semble conserver que l'idée d'une hétérogenèse de la vie – idée également proposée par d'autres chercheurs comme Haldane – sans remarquer l'insistance d'Oparin sur la nécessité pour la vie d'apparaître sous la forme d'un système reposant sur l'interaction de plusieurs – et non d'un – composant (Oparin 1938, Fry 2006).

Les discussions sur les origines des virus, en plus de questionner la nature même de la vie, et en particulier la possibilité de parler de vie pour des entités intracellulaires ou subcellulaires, pourraient donc avoir une incidence directe sur l'origine de la vie : celle-ci a-t-elle commencé par les virus ou des entités comparables ? Stanley pourrait alors être vu comme un défenseur d'une conception « nucléocentrique » de l'origine de la vie, pour reprendre les termes de Harmke Kamminga (1986 ; 1988). Les virus auraient alors, comme le propose Podolsky (1996), différents rôles dans les modèles pour penser les origines de la vie. Ils permettraient d'imaginer que la première forme de vie ait pu être un ancêtre des virus (rôle phylogénétique) ou une entité analogue aux virus, en ce qu'elle serait capable de se reproduire tout en empruntant à l'environnement extérieur les éléments nécessaires à cette reproduction (rôle opérationnel). Cependant,

s'il est vrai que la « protéine autocatalytique » de Stanley, devenue ensuite nucléoprotéine, a pu servir d'argument fort au camp nucléocentrique, argument repris notamment par Haldane et Beutner (Podolsky 1996, pp. 95-96), il reste que Stanley lui-même n'a pas fait de cette nucléoprotéine autocatalytique un argument pour une vision nucléocentrique de l'origine de la vie, où la vie aurait commencé par des molécules capables de se reproduire, puisqu'il penche davantage pour l'hypothèse de Green (Stanley 1941).

En revanche, cette réflexion sur l'origine des virus conduit Stanley à aller plus loin en interrogeant le sens même du mot « origine » et la façon dont une « frontière » entre le vivant et le non-vivant peut être conçue. On ne peut, selon Stanley, parler d'hétérogenèse ou de « génération spontanée » de la vie (et des virus) en un sens fort, car il y a une profonde continuité entre la matière inerte et la matière vivante. Avant d'en arriver à ses propres exemples et arguments, il se réfère à deux philosophes ayant souligné la continuité entre la vie et la non-vie. Il évoque tout d'abord Aristote, qui a mis en doute l'existence d'une ligne de démarcation nette entre vie et non vie, car la transition entre les deux est graduelle (*Ibid.*, p. 150). Plus exactement, Aristote met en doute la capacité de l'esprit humain à trouver une telle frontière :

la nature passe des êtres sans vie aux êtres animés par des nuances tellement insensibles que la continuité nous cache la limite commune des uns et des autres, et qu'on est embarrassé de savoir auquel des deux extrêmes on doit rapporter l'intermédiaire. (Aristote, *Histoire des Animaux*, Livre VIII, chap. 1, §4)

Se référant ensuite à Spinoza (Stanley 1941, p. 150), selon lequel chaque entité matérielle possède différents degrés de « vie » en fonction de son organisation – il serait plus juste de parler d'« effort pour persévérer dans son être » – Stanley souligne qu'une frontière entre le vivant et le non-vivant ne peut être ontologiquement justifiée : il est certainement utile d'en fixer une, mais elle reste arbitraire.

Le problème est similaire à celui rencontré lorsqu'on essaie de déterminer le point exact auquel une couleur se fond en une autre au sein d'un spectre de couleurs, ou lorsqu'on essaie d'établir exactement le moment où l'acide devient alcalin. Il est possible, bien sûr, de fixer arbitrairement un point de division [...], mais cela ne

doit pas faire oublier le fait que la différence n'est pas fondamentalement de nature, mais simplement de degré. (*Ibid.*, p. 150)

En aucun cas, donc, cette continuité sur le plan ontologique ne peut cependant faire oublier l'importance de reconnaître, entre le vivant et le non-vivant, des différences qui empêchent de réduire l'un à l'autre. Ces différences proviennent essentiellement, selon Stanley, du phénomène d'émergence, du moins d'une forme d'émergence²⁸, terme qu'il n'emploie pas mais qui est implicite dans son raisonnement.

On a dit que les entités vivantes diffèrent des non-vivantes en ce que pour les premières, le total est toujours égal à plus que la somme des parties. Cependant on peut en dire autant des simples molécules, car, en ne connaissant que les deux gaz que sont l'oxygène et l'hydrogène, qui aurait pu prédire les propriétés des molécules d'eau formées par une certaine combinaison de ces gaz ? Il est évident que, lorsque de nouvelles structures sont formées, de nouvelles propriétés caractéristiques de ces structures apparaissent [*are evolved*]. (Stanley 1941, pp. 150-151)

Il n'y a donc pas d' « origine » de la vie au sens où la vie n'était pas déjà là, en puissance (pour reprendre les termes d'Aristote), dans la matière.

L'approche de Stanley, telle qu'elle apparaît dans cet article de 1941, défend donc d'une part une continuité sur le plan ontologique entre vie et non-vie et la nécessité d'utiliser les méthodes chimiques dans l'étude de la vie et des virus, et d'autre part la spécificité du vivant, marquée par la reproduction. Même si Stanley a renvoyé dos à dos le vitalisme et le mécanisme (Stanley 1941, p. 150), il est possible de comprendre sa position comme une tentative pour réconcilier l'idée vitaliste d'une spécificité du vivant avec l'idée (davantage mécaniste) qu'il y a une profonde continuité entre vie et non-vie, ce qui légitime l'utilisation pour l'étude de vivant des méthodes utilisées pour l'étude de la matière inerte – utilisation qui n'est pas forcément exclusive d'autres méthodes. C'est sans doute pour Stanley le principal enjeu philosophique des virus, que de procurer un argument en faveur de cette position matérialiste alliant vitalisme et mécanisme.

²⁸ Pour une discussion du terme « émergence », voir par exemple Malaterre 2010a.

Je crois que les travaux sur les virus nous procurent de nouvelles raisons de considérer que la vie telle que nous la connaissons doit son existence à un état spécifique de la matière et que le principe du phénomène vital n'en vient pas à exister de manière soudaine, mais est inhérent à toute matière. (*Ibid.*, p. 151)

Selon Lily E. Kay, les questions relatives à la nature des virus et à leurs « aspects philosophiques » n'intéressent pas vraiment Stanley, qui ne ferait que reconduire les idées des gens dont il s'inspire. Une telle affirmation nous semble difficilement convaincante, étant donné la place qu'accorde Stanley à ces questions jusqu'en 1941 (et qu'il continuera à leur accorder par la suite). Ces questions ont certes pu séduire un certain lectorat, mais il reste difficile de déterminer avec certitude l'importance réelle qu'il y attachait.

Cependant, il est fort possible, comme le soutient Kay, que Stanley ait en effet exercé un certain contrôle sur ses concurrents, que Kay qualifie même de « contrôle de manager » (Kay 1986, p. 467). En effet, les critiques qu'il a reçues, ou les interprétations concurrentes de la cristallisation du VMT, étaient parfois incorporées dans ses articles mais sans qu'il soit possible de clairement distinguer ce qui revenait en propre aux recherches de Stanley et de ses collaborateurs, et ce qui revenait à d'autres chercheurs. C'est le sens de cette remarque de Norman Pirie :

Graduellement, il incorpora la plus grande partie de notre description dans la sienne. Cela hâta le progrès dans la recherche sur les virus – cela laissa ouverte la question de savoir quelle était sa contribution originale. (Pirie 1986, pp. 503-504 ; *in* Creager 2002, p. 69)²⁹

C'est pourquoi nous présentons ici quelques-unes des réactions et interprétations qui ont suivi la cristallisation du VMT, en insistant sur les liens qui ont été faits avec le problème de la « vie » des virus.

²⁹ Sur les relations entre Stanley et ses « concurrents », voir Creager 2002, pp. 64-72 ; Kay 1986.

3.2.3.2. Interprétations concurrentes de la « cristallisation » du VMT

Bawden et Pirie : prudence, rigueur et agnosticisme

Dans un article de 1936, Bawden, Pirie, Bernal et Fankuchen ont remis en cause certaines conclusions faites à partir de la cristallisation du VMT par Stanley et son équipe. En premier lieu, les « cristaux » obtenus et examinés par cristallographie aux rayons X, n'avaient qu'une régularité à deux dimensions et non à trois : il était donc faux de les appeler « cristaux », alors qu'il s'agissait davantage de « cristaux liquides » ou « paracristaux ». Comme le note Creager, les auteurs avaient tout à fait raison sur ce point (Creager 2002, p. 65).

Mais le point majeur de désaccord avec Stanley est sans doute la caractérisation chimique du virus isolé. Dans un article de 1937, Bawden, formé en tant que pathologiste spécialisé dans les végétaux, et Pirie, biochimiste formé au laboratoire F.G. Hopkins, reprennent et précisent les conclusions de l'article de 1936, sur la base de leurs propres expérimentations sur trois souches de virus (le VMT, le virus de la mosaïque Aucuba, et le virus de la mosaïque Enation). Ils affirment d'abord qu'il est fort possible que les substances « liquides et cristallines » qu'ils ont isolées correspondent aux virus, et non à des protéines anormales qui seraient un résultat (et non une cause) de l'infection. Cependant, ces substances contiennent des composants non mentionnés par Stanley, ou assimilés par lui à de simples « contaminants » : du sucre et du phosphore. Pour les auteurs, ces composants indiquent la présence d'un acide nucléique (de type ribose). De plus, la constance de l'association entre la présence de ces composants et l'infektivité de la préparation rend nécessaire, pour les auteurs, de reconnaître que l'acide nucléique est essentiel à l'activité virale (Bawden & Pirie 1937, p. 310). Comme l'indique Creager, Stanley a reconnu la présence d'acide nucléique en 1937, faisant ainsi du virus une nucléoprotéine et non plus une protéine (Creager 2002, p. 109, note 116). Cependant,

cela ne veut pas dire que Stanley voyait l'acide nucléique comme ayant un rôle particulier dans la multiplication du virus – ou qu'il était toujours cohérent lorsqu'il faisait référence aux virus en parlant de nucléoprotéines plutôt que de protéines. (Creager 2002, p. 109)

Si Stanley admet donc la présence d'un acide nucléique en 1937, il ne lui attribue cependant aucun rôle précis et essentiel.

Cependant, sa vision de la multiplication du virus change dès 1937, comme l'a montré l'étude de son article de 1938, notamment du fait de l'utilisation de l'ultracentrifugation, qui permet de séparer les différents éléments d'une préparation en fonction de leur vitesse de sédimentation.³⁰ L'un des résultats importants de l'ultracentrifugation a été de montrer l'impossibilité d'identifier un précurseur du VMT, c'est pourquoi Stanley se devait de supposer que la multiplication virale ne se faisait pas par autocatalyse, mais par d'autres moyens. L'analogie entre la multiplication virale et l'autocatalyse est d'ailleurs remise en cause par Bawden et Pirie dans leur article de 1937, également sur la base de l'absence de précurseur (Bawden & Pirie 1937, p. 317).

La seconde critique essentielle faite par Bawden et Pirie est sans doute moins adressée à Stanley lui-même qu'à la réception qui a été faite de la cristallisation : on ne peut déduire de la possibilité de cristalliser une substance qu'elle n'est pas vivante.

Depuis que Stanley a pour la première fois décrit ses « cristaux », des phrases telles que « molécules sans vie » ont été de plus en plus appliquées aux virus, et on a fait beaucoup de cas de l'idée qu'il existerait une incompatibilité essentielle entre les états vivant et cristallin. Puisqu'il s'agit de manière évidente d'une incompatibilité esthétique plutôt que scientifique, il est nécessaire d'être clair sur les connotations esthétiques du mot cristallin. (Bawden & Pirie 1937, p. 312)

Les auteurs donnent deux arguments montrant que la cristallinité n'implique pas le qualificatif « non vivant ». Tout d'abord, la cristallinité est souvent associée à l'idée qu'un matériau cristallin est forcément composé d'une unique substance chimique

³⁰ Sur les ultracentrifugeuses et leur importance dans l'étude des virus, voir Creager 2002, chapitre 4.

bien définie : par conséquent, s'il s'agit d'une substance chimique, celle-ci ne saurait être qualifiée de vivante. Or les auteurs montrent qu'il existe des cristaux mixtes : cristallinité n'est donc pas synonyme d'homogénéité chimique. Ensuite, il existe des structures cristallines qui sont bel et bien associées à du vivant, telles les fibres de plantes, les cheveux, les muscles ou encore l'organisation des suspensions de bactéries en forme de bâtonnet. Si donc la cristallinité est définie par la répétition d'un même motif au sein d'une collection d'entités regroupées et empaquetées,

il n'y a évidemment aucune incompatibilité entre les états vivant et cristallin, et c'est seulement au sens où toute régularité dans l'arrangement des particules confère à cet arrangement certains attributs d'une substance cristalline que ce terme peut être appliqué aux préparations de virus. (*Ibid.*, p. 312)

La cristallisation n'est donc pas, selon les auteurs, une preuve de la nature non vivante des virus. En affirmant cela, ils ne concluent pas pour autant que la cristallisation est une preuve de la nature vivante des virus. Pourtant, comme le rappelle Creager, les cristaux étaient parfois associés à la vie, du fait de leur capacité à croître, se multiplier et se « reproduire » seuls (Creager 2002, p. 49 et note 5 pour les références).

La position de Bawden et Pirie est donc essentiellement agnostique : il ne s'agit pas de prendre parti, mais de mieux définir les termes si cela est possible, afin de déterminer si l'on a le droit d'en conclure quelque chose ou non. C'est le même travail qu'a fait Pirie dans un article différent auquel renvoie cet article commun.

Il ne sert à rien d'essayer d'appliquer les mots vivant et mort aux virus, et ici nous sommes confrontés à la question plus large, discutée ailleurs (Pirie 1937), de savoir si ces mots peuvent se voir attribuer une signification scientifique rigoureusement définie ou non. (Bawden & Pirie 1937, p. 312)

Dans cet article de 1937 et republié en 1938, Pirie essaie donc de déterminer si les termes « vivant » et « non vivant » ont une signification suffisamment précise pour que cela ait du sens d'affirmer, sur la base de certaines observations ou expérimentations, que cela « prouve » que les virus sont ou non vivants.

Après avoir souligné l'importance des mots et de leur définition dans les sciences, et distingué trois catégories de termes utilisés dans les sciences³¹, Pirie rattache les mots « vie » et « vivant » à la première catégorie : des mots que les scientifiques empruntent au vocabulaire courant (comme les mots « travail » ou « force »), avec toute l'imprécision que cela entraîne. Cette imprécision ne devient gênante qu'à partir du moment où « des systèmes sont découverts et étudiés, systèmes qui ne sont ni clairement vivants ni clairement morts » (Pirie 1938, p. 12). Dès lors, il devient nécessaire de définir, ou d'abandonner l'usage de ces mots. La position de Pirie consiste ici à souligner la nécessité d'essayer de définir – quitte à ne pas y parvenir de manière suffisamment rigoureuse : chercher à élaborer une définition de la vie n'est en rien une discussion « stérile » ou « un problème qui reste du domaine de la métaphysique », comme semble l'avoir affirmé Rivers³², que cite Pirie ici (*Ibid.*, p. 12).

Une [telle] discussion n'est certainement pas stérile si elle mène à une augmentation de la précision du langage en déterminant comment la vie peut être reconnue, quand bien même décider de ce que la vie est, métaphysiquement, devrait échouer. Nous avons une appréciation esthétique du phénomène de la vie, et on ne peut affirmer dogmatiquement qu'il n'y a pas ici de réalité physique sous-jacente. (Pirie 1938, p. 12)

Avant de chercher à définir la vie, Pirie précise immédiatement qu'il est fort possible que les termes vie et vivant restent utiles dans beaucoup de cas, même si l'on ne parvient pas à fixer une limite claire entre vivant et non-vivant. Les mots « vert » et « jaune » restent utiles quand bien même notre expérience perceptive ne parvient pas, dans certains cas, à clairement les distinguer. À l'inverse, les mots « acide » et « alcalin » ont perdu de leur utilité dès lors qu'a été établi un paramètre permettant de rendre compte de tous les phénomènes : la concentration en ion hydrogène.³³ Le

³¹ Pirie distingue les mots empruntés au vocabulaire courant (1), les mots nouveaux inventés par les scientifiques comme le terme « gaz » (2), et les mots scientifiques anciens dont la signification est parfois très vague, comme le mot « sel » par exemple (3) (Pirie 1938, pp. 11-12).

³² Cette affirmation sur l'attitude de Rivers est cependant à nuancer : si définir la vie peut sembler stérile, il reste que Rivers a régulièrement posé la question de savoir si les virus pouvaient être ou non considérés comme vivants (voir par exemple Rivers 1932).

³³ Cet exemple est repris, mais utilisé très différemment, par Stanley (1941). Cela pourrait indiquer que Stanley avait bien connaissance de cet article de Pirie.

problème est donc de déterminer dans quelle mesure les termes « vie » et « vivant » sont utiles dans la pratique scientifique actuelle, et pour cela, il faut examiner leur définition.

Après avoir remarqué que les philosophes de la biologie, qui devraient être les premiers à examiner cette définition, l'ont peu examinée ou n'en ont donné que des définitions vagues³⁴ (*Ibid.*, p. 14), Pirie examine alors une série de propriétés (adaptation, irritabilité, mouvement, taille et structure cellulaire, composition chimique, croissance et reproduction) couramment utilisées pour définir la vie. Chacune d'entre elles ne suffit pas pour identifier à coup sûr un être vivant, et rejeter à coup sûr un être non vivant. Par exemple, le métabolisme est parfois absent de certains êtres vivants, au sens où ceux-ci ne métabolisent pas constamment (Pirie prend l'exemple des spores de certaines bactéries ou de certains œufs d'invertébrés) : si la vie est définie, comme l'a fait Haldane, par « le maintien actif de la structure normale et spécifique » (Pirie 1938, p. 15), alors cela exclut certains êtres vivants de la définition. De même, on ne pourra dire qu'il y a une taille minimum pour l'activité vitale que lorsqu'on aura précisément défini quelles activités vitales exactement sont supposées avoir lieu pour qu'on parle de vie (*Ibid.*, pp. 15-16). De plus, la présence de protéines ou d'atomes de carbone asymétriques (critère de la « composition chimique ») n'est pas non plus garante de la nature vivante des êtres : pour justifier cette affirmation, Pirie fait référence aux travaux sur les origines de la vie, où la synthèse de molécules organiques complexes est supposée possible à partir de précurseurs inorganiques. Cette synthèse pourrait, en théorie, avoir lieu ou avoir eu lieu dans un environnement non vivant, et donc ne pas être caractéristique d'un contexte *in vivo*.

Les propriétés que Pirie examine le plus en détail sont la croissance et la reproduction. On ne peut clairement, selon l'auteur, distinguer la croissance et la

³⁴ Selon Pirie, l'apport des philosophes de la biologie se limite, à cette date, au refus de l'usage d'entéléchies ou d'entités vitales pour expliquer la vie, et au fait d'avoir souligné que les systèmes vivants et non vivants obéissent aux mêmes genres de lois. Pirie ne cite aucun texte précis, et son affirmation est en partie contestable : mais il recherche ici une définition orientée vers la pratique scientifique, ce qu'il n'a pas trouvé dans les écrits philosophiques.

reproduction des êtres vivants des phénomènes de croissance et de multiplication de systèmes non-vivants. Concernant la croissance, Pirie affirme que la croissance des êtres vivants s'appuie, comme la croissance de systèmes non-vivants comme les cristaux, sur l'usage de matériaux présents dans l'environnement. Affirmer que la spécificité du vivant consiste dans la transformation de ces matériaux – alors qu'un système inerte ne ferait que les utiliser sans les transformer – c'est ne pas reconnaître que les organismes ont une capacité limitée d'imposer une forme chimique aux matériaux qu'ils utilisent pour leur croissance. Il y aurait donc une continuité fondamentale entre la croissance d'un organisme et celle, par exemple, d'un cristal : « La croissance d'un organisme peut ressembler à la croissance d'un cristal par le fait qu'elle se fasse aux dépens du matériau disponible alors » (Pirie 1938, p. 18). Discuter de la manière dont la « croissance » du virus se fait ne pourra donc selon Pirie permettre de « trancher » la question de sa nature vivante ou non.

Lorsque nous considérons la croissance ou l'augmentation en poids d'un virus dans une cellule hôte, la plus simple supposition qu'il est nécessaire de faire est que la particule virale devrait être capable d'agir comme un focus cristallin sur lequel un constituant cellulaire normal peut cristalliser. (*Ibid.*, p. 18)

Cette supposition, même sans argument en sa faveur, n'est pas à exclure ; et surtout, elle permet à l'auteur de montrer encore une fois la continuité possible entre la croissance du vivant et la croissance du non-vivant.

Quant à la reproduction, elle n'est pas non plus propre aux vivants puisque des systèmes qualifiés de non-vivants se reproduisent (cristaux, aimants, gouttes d'huile grossissant puis se divisant en deux, enzymes autocatalytiques), et puisque certains systèmes vivants sont incapables de se reproduire (cellules du cerveau, animaux castrés, abeille ouvrière). Mais plus que sur des exemples, pour affirmer cela, Pirie s'appuie notamment sur une certaine définition de la reproduction : l'idée que la reproduction est une multiplication de soi-même, peu importe d'où viennent les matériaux nécessaires à cette multiplication, et peu importe son mécanisme. Dans ce cas, peu importe que les matériaux soient organiques ou non, qu'il y ait un précurseur

ou non, que cela ait lieu par fission binaire : la multiplication de soi-même est un processus partagé par le vivant et le non-vivant.

Après avoir examiné la croissance et la reproduction, Pirie s'attarde sur certaines affirmations de la nature non-vivante des virus, faites sur la base de leur incapacité à se multiplier hors de la cellule. Selon l'auteur, il reste à prouver avec certitude que les virus ne peuvent se multiplier *in vitro*, mais quand bien même ils ne pourraient se reproduire qu'au sein de cellules vivantes, cela ne prouverait en rien qu'ils ne sont pas vivants :

une vache n'est pas classée parmi les « non-vivants » parce que son existence dans un environnement dans lequel l'herbe est la principale source de nourriture est dépendante de la cellulase de sa flore intestinale. (Pirie 1938, p. 21)

Les arguments de Pirie concernant les différentes propriétés utilisées pour définir la vie surprennent du fait qu'ils gomment en apparence les spécificités du vivant : la reproduction n'est-elle pas justement une forme de multiplication bien spécifique, et donc différente des autres formes de multiplication à l'œuvre dans le non-vivant ?

Cependant, une telle position, qui pourrait apparaître comme relativiste voire déflagrationniste, insiste sur la continuité entre le non-vivant et le vivant, et nous semble relever d'une double exigence.

La première est de reconnaître l'importance des mots dans l'activité scientifique, tout en ayant connaissance du danger et des limitations de ces mêmes mots. Il faut commencer par définir clairement, mais on ne définit que par des mots, qui eux-mêmes ont une définition qu'il faut interroger. C'est le cas ici du mot « vie », défini souvent par des mots (« reproduction », « métabolisme » par exemple) qui ont eux-mêmes une définition à interroger, et ainsi de suite. C'est sans doute cette première exigence qui a poussé Pirie à placer en épigraphe deux citations soulignant, pour l'une, que les mots sont « la monnaie des fous » (Hobbes, *Leviathan*), et pour l'autre qu'il faut commencer – et non finir – les controverses scientifiques par définir les mots, mais tout en sachant que « ces définitions [...] ne peuvent guérir ce mal [causé par le problème du sens des mots] car les définitions elles-mêmes sont faites de mots, et les

mots engendrent les mots » (Bacon, *Novum Organum*). La première exigence de Pirie associe donc un besoin de clarté du langage scientifique avec une extrême prudence quant à son usage.

La seconde exigence est selon nous de ne pas utiliser des mots dont le sens est trop mal défini, et donc de ne pas conclure par exemple qu'un virus est « vivant » ou « non-vivant » à partir d'une expérience, alors que ces mots ne sont pas clairs.

La complexité d'une telle définition est la principale objection contre elle. Jusqu'à ce qu'une définition valide ait été formée, il semble prudent d'éviter d'utiliser le mot 'vie' dans toute discussion concernant des systèmes limites, et de s'empêcher de dire que certaines observations d'un système ont prouvé qu'il est ou n'est pas « vivant ». (Pirie 1938, p. 22)

Son objectif n'est donc pas d'abolir entièrement l'usage des mots « vivant » et « non-vivant », mais d'empêcher de les utiliser dans des situations où il faudrait que ces mots aient une définition scientifique rigoureuse : car ce n'est pas encore le cas. Une telle conclusion pose plusieurs questions : est-il possible de parvenir à une définition scientifique claire et rigoureuse de la vie ? Et est-il nécessaire d'y parvenir pour pouvoir utiliser les mots vivant et non-vivant dans les cas limites ? C'est ce qu'examinera le chapitre 6 de cette thèse (voir également Bedau 2007, Gayon 2010, Cleland 2013, Kostyrka 2014).

Bawden et Pirie font donc preuve d'une attitude prudente et qu'on pourrait qualifier d'agnostique : il ne s'agit pas de « trancher », mais de mettre en garde contre les conclusions hâtives.

D'autres chercheurs mettent en garde contre la tentation d'affirmer que les virus (du moins certains) « ne sont que des molécules, *et donc* ne sont pas vivants ». Mais ce n'est pas, comme pour Bawden et Pirie, pour écarter l'usage des mots « vivant » et « non-vivant » des recherches sur les virus : c'est davantage pour montrer qu'il existe, malgré l'association de certains virus à des molécules, des arguments en faveur de l'idée que les virus sont des organismes vivants.

Les virus, des organismes vivants ?

Suite à la description du VMT comme une protéine autocatalytique, puis comme une nucléoprotéine, un certain nombre de chercheurs ont insisté sur le fait qu'il ne découlait pas logiquement des travaux sur le VMT – ceux de Stanley et de ses collègues, ainsi que les travaux de Bawden, Pirie, Bernal et Fankuchen, pour ne citer qu'eux – que les virus n'étaient pas vivants.

Dans un article de 1938, T. E. Rawlins et W. N. Takahashi partent du constat que, dans les dernières années, « des preuves considérables en faveur de la nature inanimée des virus ont été obtenues » (Rawlins & Takahashi 1938, p. 255). Cependant, loin de conclure de cela que les virus sont non vivants, les auteurs estiment nécessaire d'examiner l'hypothèse contraire : « Cela peut être une bonne chose de discuter des preuves récentes qui semblent être en faveur de la nature animée des virus » (*Ibid.*, p. 255). En effet, les auteurs s'étonnent des différences importantes qui existent entre les nucléoprotéines des virus d'une part, et les enzymes d'autre part. Le poids moléculaire des virus est très élevé : celui du bactériophage par exemple est de l'ordre de 200 à 300 million, alors que le plus haut poids moléculaire d'enzyme, répertorié par Svedberg, inventeur de l'ultracentrifugeuse à huile, est de 82 800. De plus, jusqu'à présent, aucune enzyme analysée n'a été décrite comme étant une nucléoprotéine : les virus ressemblent donc davantage aux protéines trouvées dans les noyaux cellulaires qu'aux enzymes connues.

C'est précisément cette ressemblance entre les nucléoprotéines des noyaux cellulaires – les auteurs prennent en particulier l'exemple des « cellules de sperme vivantes » - et les nucléoprotéines des virus qui les conduit à supposer que les virus seraient des organismes vivants, « comme » les cellules de sperme ou peut-être plutôt « comme » les nucléoprotéines des noyaux de cellules de sperme.

Si les cellules de sperme vivantes montrent une double réfraction, et des structures aux rayons X qui sont du même type que celles du virus isolé, [...] alors il est peut-être possible que le VMT soit un organisme allongé infra-microscopique,

composé essentiellement ou entièrement de nucléoprotéines liquides cristallines.

(*Ibid.*, p. 256)

Le raisonnement est assez elliptique : les auteurs avouent que cette « spéculation n'est basée que sur de maigres preuves » (*Ibid.*, p. 256), et qu'elle est avant tout faite pour stimuler la recherche et éviter de la clore en concluant hâtivement que les virus ne sont pas vivants.

L'un des auteurs, quatre ans plus tard, développera justement de nouveaux arguments en faveur de l'hypothèse selon laquelle les virus sont des organismes vivants, semblables à de petites bactéries (Rawlins 1942). L'argument principal tient aux variations de taille des particules de virus. Si les virus sont des macromolécules et non des organismes, alors toutes les particules de virus devraient avoir la même taille et la même forme – alors qu'on s'attend à une certaine variation de taille et de forme s'il s'agit d'organismes. Or, la répartition statistique des mesures des particules virales du VMT effectuées à l'aide du microscope électronique montre, selon Rawlins, une grande variation en longueur (mais non en largeur) des particules virales. L'auteur en conclut que les virus ne peuvent donc être des molécules.

Le fait que les particules virales d'un certain virus en forme de bâtonnet soient de longueurs variables, et que ces longueurs ne semblent pas être des multiples de la longueur la plus caractéristique, semble indiquer qu'elles ne sont pas des molécules. À plusieurs égards, les micrographes de particules virales ressemblent à ceux des bactéries. Les particules d'un virus en forme de bâtonnet, comme de nombreuses bactéries en forme de bâtonnet, sont très uniformes en largeur mais varient beaucoup en longueur. (*Ibid.*, p. 426)

La position de Rawlins et Takahashi s'appuie donc fortement sur la dichotomie molécule (enzyme) / organisme, qui n'est pas remise en cause, à la différence de ce que fait par exemple Stanley. Le sens précis du terme « vivant » n'est pas interrogé, mais un « vivant-type » (ici la cellule ou la bactérie) est pris comme point de comparaison avec un « non-vivant type » (les enzymes). Leur démarche est ainsi comparable à celle de Louis Kunkel qui, en 1940, réaffirme sa position en identifiant à nouveau les virus à des « organismes passant les filtres » (Kunkel 1940, p. 422) :

l'observation de colonies de ces « organismes », et en particulier l'observation que les particules se disposent en « chaînes » de deux, trois, ou quatre unités, conduit Kunkel à y voir des organismes se multipliant par fission binaire et dont les particules sont en réalité des cellules minuscules.³⁵

C'est également dans le cadre de la dichotomie molécule/organisme que Ross Aiken Gortner, dans la continuité de Rawlins et Takahashi dont il a lu l'article de 1938, défend l'idée que les virus pourraient être des organismes vivants. Rappelant qu'une cellule est constituée de deux parties – cytoplasme et noyau – dont l'une (le noyau) a pour fonction à la fois le maintien du cytoplasme et la reproduction de soi-même par fission binaire – et partant du constat qu'il existe différents degrés de parasitisme, Gortner suppose que ce parasitisme pourrait être poussé au point que l'organisme vivant ne serait plus qu'un « noyau nu » (Gortner 1938, p. 529).

Cet organisme hypothétique serait si parfaitement ajusté à son hôte qu'il adopterait le protoplasme de l'hôte comme son propre cytoplasme [...]. Il est concevable qu'un noyau nu tirant son énergie d'un « cytoplasme emprunté » perdrait la capacité de respirer dont nous avons jusqu'à présent cru qu'elle caractérisait tous les êtres vivants, et que, par conséquent, lorsque ces noyaux nus sont isolés, on découvrirait qu'ils ne manifestent pas la plupart des caractéristiques que nous avons considérées être inséparables de la « vie. » (Gortner 1938, p. 529)

L'hypothèse d'un organisme vivant constitué d'un « noyau nu » est alors reliée par Gortner à l'existence des virus, qui pourraient être ces « hypothétiques noyaux nus ».

Une telle hypothèse permettrait de penser les virus comme des organismes, mais, à la différence de Rawlins et Takahashi, Gortner ne prend pas pour modèle d'organisme une bactérie, mais un organisme extrêmement parasite et hypothétique. C'est ce qui rend son hypothèse à la fois très spéculative, mais sans être absurde, puisqu'elle

³⁵ Si Kunkel concevait les virus comme des organismes, il reste que c'est au sein de son laboratoire qu'a été formulée l'une des réfutations de l'affirmation en 1924 par Peter Olitsky, chercheur au Rockefeller Institute, d'avoir réussi à cultiver le VMT sur un milieu artificiel, dépourvu de cellules (ce qui prouverait sa nature d'être vivant). Comme le souligne Creager, cette affirmation a été très rapidement critiquée par des pathologistes des végétaux renommés (Creager 2002, p. 42 ; voir également les références de la note 105).

s'appuie sur la connaissance du parasitisme (sans toutefois faire référence à l'hypothèse de Green). D'une certaine manière, l'hypothèse de Gortner est « hybride », contrairement à celle de Rawlins et Takahashi, car Gortner suppose que ces virus (pensés comme de possibles noyaux nus) pourraient peut-être se reproduire non par fission binaire, mais par autocatalyse : cependant, il s'agirait selon l'auteur d'une forme d'autocatalyse encore inconnue, car elle s'appuierait non pas sur une simple réaction en chaîne où l'énergie est utilisée, mais reposerait sur une forme de stockage d'énergie. L'auteur ne développe pas cette idée, qui pourtant laisse entendre que les virus pourraient bien constituer un intermédiaire entre les organismes connus et les molécules connues, et leur mécanisme respectif de multiplication.

Dans un article intitulé « Virus et organisation vitale », John Grainger essaie également de déterminer si les virus peuvent être qualifiés de vivants, et plus précisément d'« organismes vivants » – l'auteur ne semble pas faire de différence entre ces deux termes. Comme pour beaucoup d'autres chercheurs à l'époque, « vivant » et « organisme » sont deux termes qui se superposent : être vivant implique d'être un organisme, et réciproquement. L'auteur prend ici le contrepied de deux attitudes face à la question « les virus sont-ils vivants ou non ? », la première consistant à affirmer que les virus ne sont pas vivants, et la seconde à soutenir qu'on ne peut répondre à cette question (ou qu'il ne sert à rien de la poser). L'un des auteurs ayant adopté ces deux attitudes est Kenneth M. Smith, notamment connu pour ses travaux sur les virus de plantes, et auteur du livre *Le virus, ennemi de la vie* (1940), dont Grainger a justement fait une recension (Grainger 1940b). Smith affirme dans ce livre à la fois qu'il est plus probable que les virus soient non-vivants « en raison des récents travaux sur la nature cristalline de la protéine de virus » (Grainger 1940b, p. 603), et que poser la question « les virus sont-ils vivants ou non » équivaut à entamer une tâche sans fin (*Ibid.*, p. 603).

Grainger, à l'inverse, revendique à la fois la nécessité de poser cette question, certes difficile, et la possibilité d'y répondre positivement : les virus, selon Grainger, sont des organismes vivants, du fait qu'ils sont capables de mouvement autonome. Après avoir examiné, en se référant à « d'anciennes données biologiques » (Grainger

1940a, p. 539) les principaux critères utilisés pour définir la vie – la reproduction, l'irritabilité et le mouvement – Grainger disqualifie les deux premiers. En ce qui concerne la reproduction, elle ne peut être caractéristique du vivant, car la reproduction d'une bactérie, tout comme l'autocatalyse de certaines protéines, consistent dans l'utilisation d'un milieu de culture ou d'une autre substance pour produire plus de soi-même. Le mécanisme n'est pas le même, mais les deux processus sont trop semblables pour que l'on puisse tracer entre eux la frontière entre le vivant et le non-vivant. De même, l'irritabilité, comprise comme réaction à des stimuli extérieurs, est aussi présente dans les systèmes inanimés. Seul le mouvement, et plus précisément le mouvement autonome, constitue pour Grainger un critère fiable : « les choses vivantes ne sont pas complètement à la merci de leur environnement, alors que la matière non-vivante est assujettie de manière totalitaire à ce qui l'entoure » (Grainger 1940a, p. 539). C'est donc dans une certaine autonomie (celle du mouvement), liée à un certain degré d'organisation, que Grainger place la différence essentielle entre le vivant et le non-vivant.³⁶

Et c'est en cherchant à savoir si le mouvement du virus dans l'hôte est complètement assujetti à l'hôte, ou s'il est en partie au moins autonome, que Grainger veut déterminer la nature vivante ou non-vivante des virus. Après avoir infecté des cellules d'épiderme de plants de tabac et réalisé un certain nombre d'expériences témoins, Grainger a constaté que le virus se trouvait, après un certain temps, partout dans la plante. Ce mouvement, « trop important pour être expliqué en termes de diffusion » (*Ibid.*, p. 540), est le signe d'une certaine autonomie du virus :

ici, donc, nous avons *prima facie* une preuve que le mouvement du virus n'est pas nécessairement dépendant des courants de nutriments, d'eau ou de protoplasme qui, on le sait, sont présents dans l'hôte qu'est la plante verte. (*Ibid.*, p. 540)

³⁶ Grainger précise alors la façon dont il conçoit « l'organisation de l'évolution ». Celle-ci aurait modelé trois « départements », trois groupes : le non-vivant (complètement dépendant de l'environnement extérieur), le vivant (groupe au sein duquel une indépendance par rapport à l'environnement est présente, à des degrés variés), et « l'humanité civilisée », qui a la possibilité de contrôler, dans une certaine mesure, les événements et conditions extérieures (Grainger 1940a, pp. 539-540). Cette conception de l'évolution nous semble très progressiste et anthropocentrée.

Si le mécanisme de ce mouvement (partiellement) autonome reste à élucider, il reste que, pour l'auteur, « il semble maintenant possible de suggérer que le virus est véritablement un organisme vivant » (*Ibid.*, p. 541). Ceci conduit même Grainger à supposer que les virus pourraient être des formes primitives de vie : si tel est le cas, il devrait être possible de trouver des virus non parasites, « phototrophiques », se nourrissant de matériaux organiques. Cependant, Grainger reconnaît la difficulté de détecter de tels virus – s'ils existent encore – notamment en raison des conditions de recherche, affectées par l'effort de guerre.

Les positions de Rawlins et Takahashi, de Gortner et de Grainger restent toutes attachées à l'idée que la vie est quelque chose qui relève de l'organisation, et qui est donc le propre des organismes. Ces auteurs se distinguent par le fait qu'ils reconnaissent ou non la possibilité qu'il existe des organismes différents, plus petits que les bactéries, plus petits que les cellules, mais ils ont en commun le fait de refuser d'attribuer le qualificatif « vivant » à des molécules. C'est précisément ce qui différencie ces auteurs d'autres chercheurs, comme Haldane et Beutner, qui pouvaient voir dans les virus des molécules vivantes ou du moins « semi-vivantes », et donner à ces molécules un rôle dans les origines de la vie.

Les virus, des molécules vivantes ?

Tout comme Grainger, J. B. S. Haldane et Reinhard Beutner ne voient aucune incompatibilité entre la cristallisation du VMT par Stanley et ses collègues et la possibilité de considérer les virus comme des êtres vivants : cependant, pour eux, « être vivant » n'est pas forcément synonyme d' « organisme ». Comme nous l'avons montré, Haldane avait déjà émis, dès la fin des années 1920, l'idée que les virus pourraient être des entités « semi-vivantes », des intermédiaires entre l'inerte et le « pleinement vivant » que seraient les organismes cellulaires (Haldane 1929), car on pourrait imaginer, par analogie, des êtres ne possédant pas de métabolisme propre mais capables d'utiliser l'environnement extérieur pour se multiplier, comme les virus

actuels utilisent la cellule hôte. Cela fait dire à Haldane que la vie a pu rester au « stade du virus » pendant une longue période, avant qu'apparaissent les premières cellules (voir le chapitre 2 de cette thèse).

Suite à la cristallisation du VMT, Haldane pourra alors souligner que grâce aux travaux de Stanley, « le fossé entre la chimie et la vie a été énormément réduit » (Haldane 1940, p. 26, cité par Podolsky 1996, p. 96). La représentation du VMT comme protéine autocatalytique fournissait donc, selon Haldane, un argument fort en faveur du lien entre les virus et l'origine de la vie (dans une perspective nucléocentrique).

Mais comme l'a souligné Podolsky, c'est Reinhard Beutner qui semble avoir davantage encore souligné la pertinence du virus cristallisé de Stanley pour les recherches sur les origines de la vie (Beutner 1938). S'inspirant des hypothèses de Haldane d'une part, et de Alexander et Bridges d'autres part (voir chap. 2), Beutner voit dans les virus des descendants possibles des premières formes de vie, faisant de l'émergence de la vie cellulaire un événement plus tardif qui ne coïncide pas avec l'origine de la vie.

Il semble difficile de comprendre pourquoi les cellules de tout type devraient être considérées comme étant le début de la vie. Les cellules sont des structures de taille bien plus grande que n'importe quelle enzyme auto-régénératrice ou que n'importe quel virus filtrable, et il semble plus probable que les premières cellules soient apparues après les enzymes auto-régénératrices. (Beutner 1938, pp. 84-85)³⁷

Beutner va plus loin que Haldane, en adoptant une vision réductionniste de la vie : les virus ne sont pas, selon Beutner, des entités « semi-vivantes » du fait de l'absence d'un métabolisme, comme le soutenait Haldane ; ce sont de véritables êtres vivants. La

³⁷ Comme le remarque Podolsky, Beutner, qui ne cite pourtant jamais le nom de Haldane, emprunte à celui-ci un grand nombre d'idées, et notamment une référence probable aux travaux de C.C. Baly sur la synthèse de glucides à partir de l'action de rayons ultraviolets sur du dioxyde de carbone et d'eau (Podolsky 1996, pp. 96-97).

vie est donc conçue ici comme reposant sur l'unique capacité de reproduction ou plutôt d' « auto-régénération ».³⁸

C'est justement en opposition à cette vision réductionniste que se placent les chercheurs qui soutiennent l'idée que les virus ne peuvent être vivants.

La vie comme synthèse : les virus ne sont pas « vivants »

Dans un chapitre intitulé « Les concepts de cellule et de protoplasme : un historique », extrait de l'ouvrage collectif *La Cellule et le Protoplasme* paru en 1940, Edwin G. Conklin, biologiste et zoologiste américain, part du constat qu'un grand nombre d' « organes » cellulaires ont été décrits comme possédant la capacité de s'auto-perpétuer. Parmi ces « organes » cellulaires possédant cette capacité, le noyau, le centrosome ou le centriole sont souvent mentionnés. En outre, des unités plus petites, parfois ultramicroscopiques, sont aussi parfois qualifiées d' « unités vitales » justement parce qu'elles pourraient également s'auto-perpétuer : les gènes en sont un exemple. C'est cette même capacité qu'ont les virus de s'auto-perpétuer qui a conduit à se poser la question : est-ce que ces entités sont des unités vitales ? Avant de présenter ses propres objections, Conklin expose d'abord le raisonnement qui a conduit à faire des virus (et des gènes) des unités vitales.

Il y a certainement des facteurs différentiels dans ces loci [sur les chromosomes] qui semblent posséder les propriétés du panmérisme, c'est-à-dire l'assimilation individuelle, la croissance et la division, et cela pose la question de savoir si les 'virus filtrables' et le 'bactériophage', qui semblent être panméristiques, sont également des unités vitales. De plus, en quoi ces unités vitales élémentaires diffèrent-elles fondamentalement des agrégats colloïdaux et des énormes molécules de protéines de la chimie ? S'il n'y a pas de différence essentielle, alors

³⁸ Plus précisément, c'est également la capacité des virus à produire des maladies infectieuses qui le conduit à les considérer comme des êtres vivants (Beutner 1938, pp. v-vi ; cité par Creager 2002, p. 74, note 98).

ces unités panméristiques *pourraient sembler* combler le fossé entre le vivant et le non-vivant. (Conklin 1940, p. 16-17, je souligne)

En d'autres termes, Conklin identifie deux étapes d'un raisonnement aboutissant à l'attribution du qualificatif « vital » ou « unité vitale » aux gènes et aux virus (ici, Conklin distingue encore « virus filtrables » et « bactériophage », mais leur applique le même raisonnement). La première étape est une analogie qui consiste à identifier dans des entités infra-cellulaires (noyau, gènes, virus) une capacité d'auto-perpétuation comparable à celle des cellules, et donc à attribuer la vie ou une forme de vie à ces entités infra-cellulaires, tout comme on attribue la vie aux cellules. La seconde étape consiste à comparer certaines de ces entités « vitales » à des entités chimiques (agrégats colloïdaux et molécules de protéine de grande taille) : puisque les unités que seraient les gènes ou les virus seraient *à la fois* semblables à certaines entités chimiques et comparables, du point de vue de leurs propriétés, aux cellules, alors ces unités constitueraient le lien entre le non-vivant et le vivant.

C'est précisément ce raisonnement que Conklin remet en question. S'il est vrai que certaines parties d'un organisme ou d'une cellule semblent « plus vivantes » que d'autres, les propriétés spécifiques de la vie dont font preuve ces parties ne sauraient exister sans le tout de la cellule.

« Rien de ce qui est vivant n'est vivant dans toutes ces parties. » Dans tout organisme, et dans toute cellule, il y a des portions vivantes et non-vivantes, des matériaux formant et formés, ou le protoplasme et le métaplasme. [...] Même dans le protoplasme lui-même, certaines parties sont plus vivantes que d'autres [...]. Mais il a été démontré qu'aucune de ces parties visibles de la cellule, et encore moins les parties ultramicroscopiques, n'est capable d'exhiber ces propriétés de la vie [assimilation, croissance, division] *lorsqu'elles sont complètement isolées des autres parties*. Pour faire court, la cellule entière reste l'ultime unité vitale capable d'exhiber toutes ces propriétés de la vie. (*Ibid.*, p. 17)

Conklin fait donc de la vie une propriété des cellules, ou plutôt de l'organisation cellulaire : la vie est l'ensemble des propriétés qui émergent de cette organisation ; sans cette organisation, aucune propriété vitale ne peut se manifester.

L'auteur qualifie donc d' « erreur » le fait de placer dans les parties la vie qui ne provient que du tout, c'est-à-dire le fait de faire des particules colloïdales, des granules de chromatine, des « virus cristallisables » (*Ibid.*, p. 17) ou encore des gènes des unités vitales et des ponts entre le vivant et le non-vivant.

Cette tendance à situer toutes les propriétés d'un phénomène aussi complexe que la vie dans quelques-unes ou une petite partie de ses constituants est une erreur très fréquente. Elle rappelle les conceptions anciennes qui localisaient certaines émotions dans le cœur, d'autres dans les reins ou les intestins. (*Ibid.*, p. 17)

La vie n'est pas distribuée ni distribuable entre les parties :

la vie ne se trouve pas dans les atomes ou les molécules ou les organes en tant que tels, mais dans l'organisation ; [elle ne se trouve pas] dans la symbiose mais dans la synthèse. (*Ibid.*, p. 18)

Conklin préfère ici le terme de « synthèse » (organique) à celui de symbiose, car la symbiose est l'association d'êtres vivants : or ici, la vie ne préexiste pas à la synthèse. Il n'y a pas « association » d'êtres vivants, mais « création » [*creative synthesis*] de la vie (*Ibid.*, p. 17).

Une telle conception a de fortes incidences sur les recherches sur l'origine de la vie. Ce qu'il faut expliquer, c'est « l'évolution du mécanisme par lequel les cellules et le protoplasme en sont venus à posséder l'organisation qui a résulté dans "la promesse et la potentialité de toute vie" » (*Ibid.*, p. 18). L'approche de Conklin est plus proche d'une approche cytoplasmique de l'origine de la vie, car il ne s'agit en aucun cas d'expliquer l'apparition d'une molécule – aussi complexe soit-elle – capable de se reproduire : pour l'auteur, une telle molécule ne peut exister. Mais il ne s'agit pas non plus d'expliquer l'apparition du métabolisme en laissant « de côté » le problème de l'apparition de la reproduction. C'est l'apparition historique progressive de l'organisation ayant permis à *la fois* la reproduction, l'assimilation et la croissance qu'il faut expliquer. « L'origine de l'organisation cellulaire et protoplasmique est un vaste problème que la science a à peine entamé, mais lorsque cette organisation ou

combinaison de parties constituantes a été réalisée, les propriétés fondamentales de la vie émergent » (*Ibid.*, p. 18).

La description du VMT comme une protéine autocatalytique a donc donné lieu à des interprétations diverses et parfois opposées. Bawden et Pirie, tout en admettant la description du VMT comme molécule, ont non seulement amendé cette description (il s'agit d'une nucléoprotéine qui ne peut être obtenue sous la forme d'un véritable cristal), mais ont également souligné qu'on ne pouvait et devait rien conclure quant à la nature vivante ou non des virus : la « cristallisation » n'est pas un argument valable, et surtout, la définition de « vie » doit d'abord être solidement construite scientifiquement. Cette réserve n'est pas partagée par la plupart des chercheurs. Pour certains, la description de Stanley et de ses collègues devait être révisée pour permettre de continuer à envisager que les virus puissent être des organismes – soit similaires aux bactéries (Rawlins et Takahashi), soit d'une autre nature (Gortner, Grainger). Pour Grainger, le fait de considérer les virus comme des organismes permettait d'une part d'imaginer qu'il existe, encore actuellement, des versions non parasitaires de ces organismes, et de considérer ces versions non parasitaires des virus comme de potentiels organismes primitifs.

Pour d'autres chercheurs, c'est justement la description du VMT comme une molécule et non un organisme, molécule possédant certains attributs spécifiques au vivant, qui donnait du poids aux travaux de Stanley et de ses collaborateurs, car cela permettait non seulement d'imaginer une vie non cellulaire, mais aussi de conférer aux virus, ou plutôt à leurs potentiels ancêtres, un rôle essentiel dans l'origine de la vie. Des chercheurs comme Haldane et Beutner, s'inspirant des travaux sur les virus,

avaient élaboré un modèle crédible pour l'origine de la vie, combinant les rôles opératoire et phylogénétique, qui excluait la question centrale de l'approche cytoplasmique, celle de l'origine du métabolisme cellulaire. Le virus, à la fois en tant que molécule héréditaire vivante ayant besoin d'une explication fonctionnelle, et en tant qu'organisme le plus primitif existant sur Terre, leur avait

été bien utile, de manière conceptuelle et rhétorique, fournissant à leurs théories une historicité qui manquait aux modèles davantage orientés sur l'approche cytoplasmique. Ils pouvaient regarder le virus comme leur *Pithécanthrope* personnel, autrefois caché, cristallisé dans le laboratoire au lieu d'être gelé dans de la glace. (Podolsky 1996, p. 97)

Cependant, en opposition forte avec ces différentes interprétations qui voyaient dans les virus des êtres vivants non cellulaires, subsistait l'idée que la vie ne pouvait être que cellulaire, car la vie est un ensemble de propriétés – assimilation, croissance, reproduction par division – qui ne peuvent émerger que de l'organisation complexe d'une cellule, idée défendue notamment par Conklin en 1940. Une telle vision « synthétique » ou « organisationnelle » de la vie exclut donc que certaines entités simples soient considérées comme véritablement vivantes : elles sont « vivantes » lorsqu'elles agissent au sein d'une cellule, mais elles ne sont pas des « êtres vivants ». Les virus, comme les gènes, peuvent donc à bon droit être considérés comme « plus vivants » que d'autres molécules présentes dans le milieu intracellulaire, mais ils ne constitueront jamais des « êtres » ou « organismes » vivants. Par conséquent, la vie n'a pas commencé par être simple : elle n'est apparue que lorsque certaines propriétés ont émergé de la synthèse complexe de différents composants.

Différentes lignes d'opposition apparaissent donc dans les débats sur les virus après la cristallisation du VMT : à l'opposition entre molécule et organisme, se superpose presque l'opposition entre la vie comme « unité vitale » et la vie comme « synthèse » ou « système ». En outre, à ces dichotomies s'ajoutent des hypothèses hybrides modifiant plus ou moins fortement les conceptions des termes « organisme », « molécule », et « vie ». Enfin, si la capacité des virus à se multiplier n'est pas remise en question, le mécanisme par lequel se fait cette reproduction fait l'objet de nombreuses hypothèses, allant de la division (ou fission binaire) à l'autocatalyse, en passant par la synthèse directe et la polymérisation (Stanley à partir de 1938) ou encore des formes d'autocatalyse encore inconnues (Gortner 1938).

La présentation du VMT comme protéine autocatalytique cristallisée, ainsi que sa progressive redéfinition comme macromolécule en réponse aux objections faites à Stanley et à l'aide de nouvelles techniques (comme l'ultracentrifugeuse, l'électrophorèse ou le microscope électronique), a suscité de multiples interprétations et eut notamment pour effet d'encourager une approche physicochimique des virus, tout en renforçant l'analogie entre virus, gènes et enzymes.³⁹ Comme le souligne Creager, « les virus en vinrent à être définis en termes de protéines isolées plutôt qu'en termes de symptômes de maladies » (Creager 2002, p. 78). En ce qui concerne plus spécifiquement la question de la nature vivante ou non-vivante des virus, aucune réponse « logique » ou « évidente » ne découlait de la représentation du VMT comme une protéine, comme le montre la pluralité des interprétations et réactions qui ont suivi les travaux de Stanley.

La présentation publique faite par Stanley du virus comme protéine cristalline dramatisa plus qu'elle ne résolut la question de savoir si les virus étaient vivants. L'image du virus comme un cristal vivant évoquait l'analogie familière entre la cristallisation, la croissance biologique et la reproduction, déstabilisant encore plus la frontière entre vie et non vie. (*Ibid.*, pp. 48-49)

En d'autres termes, la cristallisation du VMT n'apportait pas de réponse, mais suscitait des questions, au travers desquelles on peut identifier différentes manières dont les chercheurs se représentaient la vie.

3.2.4. Une question de formation ?

Etant donné la diversité des interprétations possibles, une question demeure : les interprétations qui étaient faites des travaux sur le VMT découlaient-elles en quelque mesure de la formation reçue par les chercheurs ? Selon Creager, Stanley aurait reconnu dans les bactériologistes et les pathologistes ses plus grands critiques, en raison des doutes et réserves que ceux-ci auraient montrés envers l'idée qu'une

³⁹ Sur d'autres conséquences et interprétations des travaux de Stanley, voir Creager 2002, pp. 72-78.

maladie infectieuse (virale) puisse être provoquée par un agent chimique, et non par un agent vivant (Creager 2002, p. 75).

C'est aussi, en partie du moins, ce que semble penser Rivers en 1941, alors qu'il prononce le discours d'honneur précédant la remise de la Gold Metal de l'American Institute de la ville de New York à Stanley. Ce discours a été publié dans le journal *Science*, sous le titre « L'infiniment petit en biologie », et précède immédiatement l'article de Stanley présenté plus haut dans ce chapitre et consacré aux aspects chimiques, médicaux et philosophiques des virus.

Bien que de nombreux bactériologistes répugnent à l'admettre, la preuve de Stanley que le virus de la mosaïque du tabac est un agent chimique au lieu d'être un microorganisme est certainement très impressionnante. (Rivers 1941, p. 144)

Comme Stanley, Rivers semble ici dire que les bactériologistes – mais non les pathologistes, dont Rivers fait lui-même partie – sont les plus réfractaires à l'identification d'un agent pathogène à une molécule. Leur résistance semble en effet « logiquement » découler des fondements de la bactériologie, et en particulier ce qu'on a appelé les « postulats » de Koch (voir chapitre 1).

D'une certaine manière, on pourrait s'attendre à ce que les pathologistes aient eux aussi quelques difficultés à admettre qu'une entité étant à la fois cause de maladie et capable de se reproduire ne soit pas vivante. Il est d'ailleurs surprenant de voir à quel point Rivers semble ici ne pas avoir de difficulté à admettre l'hypothèse d'un agent infectieux non vivant, puisqu'il semble ne pas s'inclure lui-même lorsqu'il affirme que les découvertes de Stanley « exaspèrent *les biologistes qui* affirment que la multiplication ou la reproduction est un attribut qui n'appartient qu'à la vie » (*Ibid.*, p. 144, je souligne). Cependant, une telle attitude n'est pas surprenante, étant donné la prudence dont faisait et fait encore preuve Rivers : avant la cristallisation du VMT par Stanley, il se gardait bien de formuler un jugement définitif, et c'est également ce qu'il fait ici. Bien qu'il reconnaisse l'importance des travaux de Stanley et la nécessité de reconnaître qu'il est maintenant possible d'exclure l'hypothèse que les virus (du moins

certains) soient des microorganismes, Rivers admet également la confusion qui suit les découvertes de Stanley :

au beau milieu de ce naufrage [de l'hypothèse d'un organisme] et de la confusion, Stanley, comme d'autres, se voit incapable pour le moment de décider si le VMT cristallin est composé de matériaux inertes ou de molécules vivantes. (*Ibid.*, p. 144)

Bien plus, Rivers laisse ouverte la possibilité que les virus, ce nouvel « infiniment petit en biologie » selon les mots employés par Pouchet au sujet des bactéries, puissent contribuer à mieux comprendre la nature et l'origine de la vie, remplaçant ainsi les bactéries, autrefois pensées comme l'origine possible de la vie du fait de leur simplicité, mais qui sont maintenant conçues comme complexes, de sorte qu'il « serait improbable de découvrir dans leur étude tous les secrets de l'origine et de la nature de la vie » (*Ibid.*, p. 145). Autrement dit, Rivers ne prend parti que dans la mesure où il exclut la possibilité que le VMT soit un « microorganisme vivant » : mais en aucun cas, il n'exclut l'hypothèse d'une molécule vivante, ni l'hypothèse d'un rôle des virus dans l'examen de la nature et l'origine de la vie.

Rivers était-il une exception parmi les pathologistes ? Cela veut-il dire que la majorité des bactériologistes et pathologistes auraient défendu l'hypothèse que les virus sont des êtres (organismes) vivants, et qu'inversement, les chimistes et biochimistes auraient davantage vu dans la cristallisation du VMT l'indice que les virus sont des entités chimiques (non vivantes) ? L'examen de la formation des différents chercheurs mentionnés dans cette section montre qu'une telle représentation est simpliste. Certes, Louis Kunkel, formé en tant que botaniste et pathologiste spécialisé dans les végétaux, refusait de voir dans les virus autre chose que des organismes. Mais Gortner, qui a défendu l'idée que les virus seraient des organismes vivants (certes différents des bactéries, mais des organismes tout de même) avait une formation de chimiste (chimie physique et organique). Stanley lui-même, formé en tant que chimiste, a fait du VMT certes une entité chimique, mais à la frontière entre le vivant et le non-vivant. Et c'est en tant que zoologiste que Conklin a refusé de réduire la vie à une molécule ou tout autre type de constituant. La formation des chercheurs ne semble

donc pas être un critère déterminant de manière nécessaire la conception que ces chercheurs ont ou se font de la vie, et par là-même des virus.

3.3. LES VIRUS COMME ORGANISMES : PERSPECTIVE PHYSICO-CHIMIQUE ET FONCTIONNELLE, PERSPECTIVE ECOLOGIQUE

Cette section, à l'exception de l'examen des travaux du biologiste australien Frank Macfarlane Burnet sur les bactériophages, est essentiellement consacrée aux virus infectant les animaux et en particulier à certains d'entre eux – virus de l'herpès simplex, virus de la poliomyélite, virus de la grippe A, virus de la vaccine.⁴⁰ Nous présenterons d'abord différentes conceptions de la nature des virus d'animaux, afin de déterminer si, comme cela a été soutenu par exemple par Helvoort (Helvoort 1994, pp. 196-198), l'hypothèse que les virus sont des organismes vivants a été moins remise en cause dans le cas des virus animaux que dans celui des virus de plantes. Si tel est le cas, comment l'expliquer ? Nous montrerons dans la première sous-section que c'est essentiellement sur la base de leur composition physico-chimique, de leur fonctionnement et de leur organisation d'une part, et en s'appuyant sur l'hypothèse de Green-Laidlaw d'autre part, que les virus d'animaux pouvaient être pensés comme des organismes vivants. Cependant, nous montrerons dans la seconde sous-section qu'il était possible de considérer les virus d'animaux, et avec eux l'ensemble des virus, bactériophages compris, comme des organismes en adoptant non plus une perspective centrée sur leur composition mais une perspective écologique et évolutionnaire. Une telle perspective a été défendue et présentée notamment par l'immunologiste et virologue australien Frank Macfarlane Burnet, en particulier dans son ouvrage intitulé *Le virus comme organisme (Virus as Organism)* publié pour la première fois en 1945.

⁴⁰ Pour une histoire de l'étude des virus animaux, voir par exemple Waterson & Wilkinson 1978, chapitre 11 ; Grafe 1991.

3.3.1. Le virus comme organisme : perspective physico-chimique et fonctionnelle

3.3.1.1. Les virus d'animaux, organismes à fission binaire et métabolisme réduit, produits d'une évolution rétrograde

Les travaux sur le VMT ont conduit de nombreux chercheurs à tenter d'appliquer, dans la mesure du possible, les méthodes et techniques physico-chimiques comme la cristallisation, l'ultracentrifugation, la diffraction à rayons X ou encore l'électrophorèse, à d'autres virus. Or, lorsqu'il s'agissait de virus d'animaux, le constat était presque invariablement que ces virus ne pouvaient être conçus comme de « simples » molécules, en raison de leur complexité physico-chimique : les virus d'animaux seraient donc des organismes. Pour illustrer ce point, nous prendrons comme exemples le virus de la grippe et le virus de la vaccine, avant de présenter certains arguments en faveur de l'idée que *tous* les virus pouvaient être conçus, à l'instar des virus d'animaux, comme des organismes.

*Le virus de la grippe*⁴¹

L'article publié en 1933 par Wilson Smith, Christopher Howard Andrewes et Patrick Laidlaw, et intitulé « Un virus obtenu à partir de patients atteints de la grippe », est souvent considéré comme ayant établi que l'agent causal de la grippe était un virus filtrable et non la bactérie *Haemophilus influenzae* (Smith et al. 1933). Le rôle de cette bactérie isolée par Richard Pfeiffer en 1892 (Pfeiffer 1892 ; Schadewaldt 1975) dans l'étiologie de la grippe n'était pourtant pas universellement admis et avait été discuté

⁴¹ Pour être exacte, il faudrait parler « des » virus de la grippe, ceux-ci étant répartis en deux genres, le premier contenant le virus de la grippe A et le virus de la grippe B, et le second le virus de la grippe C. Mais notre objectif n'étant pas de présenter l'histoire des travaux sur la grippe mais plutôt de comprendre comment les études sur l'agent étiologique de celle-ci ont influencé la manière de concevoir la nature (vivant, organisme) des virus, nous n'entrerons pas dans les différences entre les virus de la grippe (sur ce point, voir par exemple Méthot & Alizon 2015, pp. 100-103, en particulier la note 12 et les références mentionnées). On peut cependant préciser que les travaux que nous mentionnons font en général référence au virus de la grippe A.

au cours des trois premières décennies du 20^e siècle, notamment lors de la pandémie de la mal-nommée grippe « espagnole » de 1918-1919 (Méthot & Alizon 2015, Witte 2003).

À partir des années 1930, qui marquent également la découverte du furet comme animal modèle pour l'étude de la grippe (Smith et al. 1933), puis celle de la souris (Andrewes et al. 1934), de nombreux travaux portant sur ce virus ont rapidement conduit à la conclusion qu'il n'était pas seulement composé d'une nucléoprotéine. Notamment, les travaux du biologiste anglais Leslie Hoyle, qui publiera en 1968 un ouvrage intitulé *Les Virus de la grippe (The Influenza Viruses)*, ont permis de décrire le virus de la grippe comme composé d'un antigène soluble dès 1937 (Hoyle & Fairbrother 1937), dont on précisera peu à peu la composition : une ribonucléoprotéine capable de se répliquer et « responsable, une fois dans la cellule infectée, de la production d'un agrégat qui est ensuite complété par l'acquisition d'une membrane de lipides dérivée de la paroi de la cellule hôte » (Hoyle 1952 ; Waterson & Wilkinson 1978, pp. 137-138). La présence de lipides dans les corps élémentaires constituant le virus – et même si ces lipides provenaient de la cellule hôte – empêchait d'associer le virus de la grippe A à une simple nucléoprotéine. De la même manière, il est possible, comme semble le suggérer Helvoort (1994, p. 206), que la découverte faite indépendamment par McClelland & Hare (1941) et par Hirst (1941) du phénomène d'hémagglutination dans l'étude des virus de la grippe ait également constitué un argument en faveur d'une différence entre virus de plantes, constitués « uniquement de nucléoprotéines », et virus d'animaux, qui contenaient « des lipides et des protéines actives » (Helvoort 1994, p. 206).

Au début des années 1940, Stanley lui-même commença un « intense programme de recherche *physico-chimique* sur le virus de la grippe » (Helvoort 1994, p. 205, je souligne), dont l'objectif était de développer un vaccin contre la grippe.⁴² Or, cela eut notamment pour effet de montrer que les virus d'animaux, et en particulier le virus de la grippe, étaient bien plus complexes sur le plan physico-chimique que les virus de

⁴² Pour les références de certains articles publiés par Stanley à ce sujet (Stanley 1944a & 1944b & 1945), voir Helvoort 1994, note 86.

plantes – ceux-ci étant essentiellement pensés sur le modèle du VMT, c'est-à-dire comme des molécules de nucléoprotéine.

Le virus de la vaccine

C'est également sur la base de l'étude de la composition physico-chimique du virus de la vaccine⁴³ que deux autres chercheurs, Joseph E. Smadel & Charles E. Hoagland, ont affirmé en 1942 que les virus d'animaux ne pouvaient être conçus comme de simples molécules à la différence des virus de plantes. Discutant les résultats de Stanley sur la « para-cristallisation » du VMT et les travaux similaires appliqués à d'autres virus (voir la section « la nature chimique des corps élémentaires de la vaccine » de leur article, à partir de la page 90), les auteurs ont notamment souligné l'importance de la présence de lipides, de composants que l'on trouve dans le protoplasme des cellules, et même d'antigènes provenant de la cellule hôte (Smadel & Hoagland 1942, p. 93). Si les lipides font partie intégrante du virus, alors il est impossible de concevoir le virus de la vaccine comme une simple nucléoprotéine.

La présence de lipides dans le corps élémentaire [de la vaccine] suscite un grand intérêt car si les lipides sont une partie intégrante du virus, alors le concept moléculaire des virus ne peut pas être appliqué à l'agent causal de la vaccine. Bien sûr on pourrait toujours supposer que ce virus est une macromolécule complexe lipoprotéique mais une telle supposition ôterait au terme « molécule » une grande partie de son sens. (Smadel & Hoagland 1942, p. 93)

⁴³ La vaccine ou « variole de la vache », connue notamment pour être à la base d'un vaccin contre la variole, est, au début des années 1940, une maladie dont l'agent est bien étudié et identifié à un « virus ». Smadel et Hoagland justifient ainsi l'intérêt de ce virus pour l'étude des virus animaux (et des virus en général). « Le virus de la vaccine a été étudié si précisément et avec tant de succès dans la décennie passée qu'il s'élève désormais au rang de membre le mieux étudié du groupe des virus d'animaux. [...] Un certain nombre de facteurs ont contribué à l'intérêt soutenu envers l'étude de la nature du virus de la vaccine, à savoir l'importance de la variole de la vache dans la prévention de l'un des plus grands fléaux de l'humanité [la variole], la reconnaissance, très tôt, de cet agent comme un membre du groupe des virus et la tendance à le regarder comme l'un des exemples classiques de ce groupe, et enfin la facilité avec laquelle ce virus peut être manipulé en laboratoire » (Smadel & Hoagland 1942, p. 79).

Pour ces deux chercheurs, le virus de la vaccine devrait donc davantage être pensé comme un organisme parasitaire, ne possédant « qu'une partie des systèmes enzymatique et respiratoire nécessaires à sa survie » (*Ibid.*, p. 96), et dont l'origine s'expliquerait selon l'hypothèse de Green-Laidlaw par une évolution rétrograde.

L'impossibilité de culture en milieu artificiel : un argument contre l'hypothèse des virus-organismes ?

L'impossibilité⁴⁴ de cultiver les virus en milieu inerte ne discréditait pas logiquement l'hypothèse selon laquelle les virus étaient des organismes, car certaines bactéries ainsi que de nombreux protozoaires étaient également difficiles à cultiver en milieu artificiel, un fait qui, dans le cas des bactéries par exemple, était interprété comme la dépendance de ces bactéries envers certains facteurs de croissance ou nutriments fournis par les cellules. Une telle dépendance pouvait alors être étendue aux virus et expliquée dans le cadre de l'hypothèse de Green-Laidlaw, celle d'une évolution rétrograde avec perte de fonctions et structures associées (Helvoort 1994, p. 196). Ainsi, les espoirs formulés par Burnet et Andrewes en 1933 de cultiver les virus, du moins les virus animaux, subsistaient dans les années 1940.

L'histoire de la bactériologie et l'existence des microorganismes de la pleuropneumonie et de l'agalactie contagieuse⁴⁵, semblables aux virus mais cultivables [en milieu artificiel], laisse penser qu'il est possible qu'avec le progrès

⁴⁴ Certains chercheurs avaient affirmé avoir réussi à cultiver certains virus en présence de cellules mortes ou en présence de cellules vivantes mais qui ne se divisaient plus (Helvoort 1994, p. 204). En particulier, G.H. Eagles et A.H.H. Kordi ont prétendu avoir réussi à cultiver le virus de la vaccine en milieu inerte : cependant, les travaux de Rivers et S. M. Ward ont montré qu'une telle réussite n'était due qu'à la présence de cellules vivantes et capables de croissance dans le milieu supposé « inerte » (*Ibid.*, p. 204). En dépit des quelques tentatives pour cultiver les virus en l'absence de cellules vivantes en période de croissance, il était largement admis qu'aucune tentative n'avait réellement abouti, hormis pour des microorganismes parfois suspectés de ne pas être de véritables virus, comme le microorganisme de la pleuropneumonie.

⁴⁵ L'agalactie désigne le fait de ne plus ou de ne pas pouvoir sécréter de lait maternel. Actuellement, on parle davantage de « mammite » ou « mastite », qui désigne en général une inflammation de la mamelle chez les mammifères. Le terme « agalactie » se retrouve encore dans le nom donné à une bactérie : *streptococcus agalactiae*.

(*Zunahme*) de nos connaissances de la physiologie et de la composition de la cellule, on puisse créer artificiellement les conditions de milieu qui sont indispensables (*erforderlich*) à la croissance et à la multiplication d'au moins quelques virus. (Burnet & Andrewes 1933, p. 162)

Finalement, l'analogie entre bactéries ou protozoaires d'une part, et virus d'animaux d'autre part pouvait toujours être maintenue, justifiant de concevoir les virus comme des organismes se multipliant par fission binaire et pourvu d'un métabolisme (très réduit). Cette analogie était maintenue sur la base de la composition physico-chimique complexe des virus animaux. Le fonctionnement spécifique des virus (en particulier leur dépendance stricte par rapport aux cellules hôtes vivantes) trouvait quant à lui une explication crédible dans l'hypothèse de Green-Laidlaw. Autrement dit, avant que des travaux ne viennent préciser les mécanismes de la multiplication virale, on pouvait soutenir, comme le fit Leslie Hoyle que jusqu'à la fin des années 1940, qu'

il était presque universellement admis par les chercheurs travaillant sur les virus d'animaux que les virus avaient évolué à partir des bactéries par un processus de parasitisme croissant, adoptant un habitat intracellulaire et perdant de manière graduelle leurs enzymes jusqu'au point de devenir complètement dépendants de la cellule hôte, et ne retenant que la capacité de se multiplier par un certain processus de croissance et de fission. C'était l'hypothèse de Green-Laidlaw. (Hoyle 1968 ; cité par Helvoort 1994 pp. 198-199)

3.3.1.2. L'opposition entre virus d'animaux et virus de plantes : pourquoi maintenir la catégorie « virus » ?

Il est donc possible d'imaginer que les chercheurs travaillant sur « les virus » se soient trouvés confrontés à la tentation de diviser ce groupe en deux catégories, la première regroupant les virus « organismes » (les virus d'animaux essentiellement), et la seconde les virus « molécules » (virus de plantes et bactériophages). Pourtant, un certain nombre de raisons pouvait, à l'inverse, conduire à maintenir que cela avait du

sens de regrouper les « virus », qu'ils soient d'animaux ou de plantes ou de bactéries, dans une même catégorie. Nous présentons ici quelques-unes de ces raisons, en nous appuyant essentiellement sur les hypothèses de Helvoort. Nous montrerons, dans la fin de chapitre, que c'est cependant aussi en raison d'une certaine approche du monde vivant, une approche écologique et évolutionnaire, qu'il pouvait être nécessaire ou du moins cohérent de concevoir l'ensemble des virus comme une catégorie à part entière.

Tout d'abord, comme l'avait souligné Rivers au début des années 1930, le type « intime » de parasitisme des virus, marqué par exemple par certains changements pathologiques au niveau cellulaire ou un certain type d'immunité, encourageait à maintenir tous les virus, en dépit de leur diversité, dans une même classe. Selon Helvoort, c'est donc au niveau des *maladies* causées par les virus, au niveau de leur *comportement biologique* plutôt qu'au niveau de leurs caractéristiques morphologiques et physicochimiques, qu'il était cohérent de maintenir une catégorie « virus » (Helvoort 1994, p. 209). À l'appui de cette thèse, Helvoort cite également le bactériologiste Samuel Phillips Bedson par exemple, connu pour ses travaux sur le virus de la fièvre aphteuse et les « virus » de l'ornithose (ou chlamydie aviaire), ces derniers ayant été identifiés comme des bactéries dans les années 1960 (Downie 1971). Selon Bedson,

il n'y a pas de différence fondamentale dans le comportement clinique et épidémiologique des maladies causées par des virus qui pourrait conduire à penser que certains virus sont d'une nature essentiellement différente des autres.

(Bedson 1950, p. 19)

Mais dans les années 1940, ce sont aussi les travaux sur l'interférence virale qui interpellèrent les chercheurs travaillant sur des virus infectant différents hôtes. Ce phénomène désigne le fait que l'infection par un premier virus d'une cellule donnée peut, selon les cas et les types de virus, empêcher partiellement ou totalement la réplication d'un second virus infectant cette même cellule. Autrement dit, la présence du premier virus « interfère » avec l'arrivée d'un second virus. Un tel phénomène permettait non seulement d'étudier les relations entre les virus – un virus interférant avec un autre étant considéré comme « proche » de celui-ci – mais était aussi, sur le

plan thérapeutique, plein de promesses puisque l'on pouvait envisager de « protéger » les cellules d'un certain virus en les infectant de manière préalable avec un autre virus.

Le phénomène de l'interférence virale avait pu être observé et étudié à la fois chez les virus de plantes (pour lesquels on parlait d'immunité acquise), chez les bactériophages et chez les virus d'animaux (Helvoort 1994, pp. 210-213 et p. 198). Non seulement l'interférence permettait de penser que la catégorie « virus » était cohérente, mais en outre, elle pouvait encourager à penser les virus comme de véritables organismes, parasites mais bien vivants, car l'interférence pouvait être interprétée comme le fait que le premier virus *avait épuisé les ressources nutritives ou facteurs de croissance* nécessaires au second virus. Une telle interprétation, que Helvoort propose d'appeler « hypothèse de l'épuisement » (*exhaustion hypothesis*) (Helvoort 1994, p. 210) a été proposée par exemple par le phytopathologiste William C. Price (Price 1940 ; voir également Helvoort 1994, p. 198) et par Christopher Howard Andrewes, dont les études de médecine l'ont conduit à travailler essentiellement sur les virus de vertébrés (Andrewes 1973, p. 1).⁴⁶ Selon ce dernier,

l'explication la plus évidente du phénomène [d'interférence virale] est probablement celle qui est correcte – celle selon laquelle le virus qui entre en premier en scène épuise une ressource nutritive essentielle dans les cellules. (Andrewes 1942, p. 219)

Si Andrewes envisage une autre possibilité, selon laquelle une substance capable d'inhiber la multiplication du second virus serait sécrétée au sein de la cellule, il ne semble lui accorder aucun crédit. L'interprétation de l'interférence virale comme un « épuisement » de ressources nutritives va tout à fait dans le sens d'une conception des virus comme organismes à métabolisme minimal et semble permettre de concevoir les virus comme un groupe cohérent, même si des désaccords sur la

⁴⁶ On peut noter ici une proximité forte entre l'hypothèse de l'épuisement dans l'interférence virale et le premier modèle de vaccination imaginé par Pasteur, celui-ci s'articulant autour de l'idée que le vaccin protège de l'infection du virus parce que le virus-vaccin entrerait en compétition avec le virus pour les ressources disponibles dans la cellule et dans l'organisme et épuiserait les ressources nécessaires au virus pour se développer. Sur Pasteur et ses travaux sur la rage et la vaccination, voir par exemple Geison 1995, chapitres 7 à 9. Je remercie Michel Morange d'avoir attiré mon attention sur cette proximité entre les hypothèses sur l'interférence virale dans les années 1930 et 1940 et les travaux de Pasteur sur la vaccination.

possibilité de considérer l'interférence dans les virus de plantes, d'animaux et de bactéries comme un phénomène unique subsistaient (Helvoort 1994, pp. 211-212).⁴⁷

Si les travaux sur les virus de plantes, et en particulier le VMT, ont donc pu influencer ceux sur d'autres catégories de virus et remettre en question l'hypothèse des virus comme organismes, l'inverse est également vrai : l'étude des virus d'animaux, les similitudes présentées par les maladies virales et le phénomène de l'interférence fournissaient des arguments qui pouvaient conduire à considérer *tous* les virus comme des organismes, à l'instar des virus d'animaux. De plus, il était difficile de généraliser une bonne fois pour toutes l'idée que les virus de plantes étaient des molécules et ne pouvaient pas être, pour certains d'entre eux au moins, semblables aux virus d'animaux, c'est-à-dire plus complexes, plus proches des « organismes ». C'est ce que montre la critique faite par Pirie en 1946 : comment aurait-on pu découvrir des virus de plantes possédant la complexité physico-chimique des virus d'animaux avec les méthodes employées jusqu'alors pour étudier les virus de plantes (Pirie 1946) ?

Avant de conclure cette sous-section, il est important de mentionner que, bien que minoritaire, l'hypothèse selon laquelle les virus d'animaux ne seraient pas des organismes avait, elle aussi, ses défenseurs. En particulier, Robert Doerr, auteur avec C. Hallauer de ce qui, à notre connaissance, était le premier manuel consacré à la recherche sur les virus (Doerr & Hallauer 1938), soutenait une conception endogène des virus, notamment parce qu'il avait consacré une partie de ses travaux au virus de l'herpès, caractérisé par des infections latentes.

Cette section a montré comment certains chercheurs ont pu défendre une conception des virus – du moins ceux infectant les animaux – comme *organismes*. Ces

⁴⁷ Sur l'interférence chez les virus d'animaux, voir également Lennett 1951. Sur l'interférence chez les virus de plantes, on peut par exemple se référer aux travaux de Price (Price 1940). L'interférence chez les bactériophages a pu être interprétée également comme une compétition nutritive. Max Delbrück par exemple a interprété celle-ci comme une compétition pour une ressource nutritive ou pour une « enzyme clé ». Mais il a également suggéré qu'il pouvait s'agir d'une compétition pour un « équipement » nécessaire à la synthèse du virus (sur la discussion entre Bawden et Delbrück à ce sujet, voir Helvoort 1994, pp. 211-212 ; sur l'importance de l'étude de l'interférence chez les bactériophages, voir le chapitre 4).

chercheurs se sont appuyés d'une part sur la composition physico-chimique des virus d'animaux, et d'autre part sur l'hypothèse de Green-Laidlaw vue comme une explication évolutionnaire de la dépendance des virus par rapport à des cellules vivantes et en période de croissance. Face aux différences importantes entre les virus d'animaux et les virus de plantes, il était alors possible de considérer soit qu'il y avait là deux groupes bien distincts d'entités infectieuses, soit que ces entités représentaient bien une même catégorie, qui conservait sa cohérence essentiellement du fait de similitudes au niveau des maladies virales et du comportement biologique (notamment l'interférence) des virus. L'approche évolutionnaire et écologique que nous présentons maintenant, qui développe une tout autre façon de concevoir ce qu'est un « organisme » et ainsi considère que *tous* les virus sont bel et bien des organismes, rompt dans une certaine mesure avec une approche physico-chimique des virus – sans s'y opposer – pour défendre la nécessité d'une approche proprement « biologique » de ces entités infectieuses.

3.3.2. L'approche évolutionnaire et écologique de Frank Macfarlane Burnet : le virus comme organisme

Le biologiste australien Frank Macfarlane Burnet, formé en tant que médecin à l'Université de Melbourne, se destinait avant tout à une carrière de neurologie clinique. Cependant, le directeur du Melbourne Hospital⁴⁸ « jugea (correctement) que le caractère et la personnalité de Burnet étaient plus compatibles avec une carrière associée au laboratoire qu'au travail clinique », comme le raconte le biologiste Frank Fenner dans sa biographie de Burnet (Fenner 1987, p. 103). Au cours de sa carrière dont le point central se situe au sein du Walter and Eliza Hall Institute à Melbourne, que Burnet a dirigé en tant que directeur de 1944 à 1965, il s'est consacré à plusieurs sujets d'étude. Surtout connu pour ses travaux en immunologie, pour ses explications de la tolérance immunologique et sa théorie de la sélection clonale de la production

⁴⁸ Fenner ne précise pas le nom du directeur. Il s'agit de Robert Southby (1897-1990).

des anticorps, il a également dédié ses recherches tardives au vieillissement et au cancer. Mais c'est avant tout par l'étude des bactériophages, puis des virus d'animaux que Burnet a commencé sa carrière.

Ses recherches expérimentales sur les bactériophages et les virus d'animaux, en particulier le virus de la grippe, ont conduit à des découvertes majeures sur leur nature et leur réplique, et il fut un pionnier dans l'application des principes écologiques aux maladies virales. (Fenner 1987, p. 101 ; voir aussi Anderson 2004)

Avant de présenter en détail cette conception écologique et son impact sur la conception que Burnet se faisait de la nature des virus, nous examinerons quelques aspects essentiels de ses recherches sur les bactériophages, « son premier sujet sérieux de recherche [où] il apporta quelques contributions importantes mais souvent négligées pour résoudre certains débats sur leur nature » (Sankaran 2010, p. 573).

3.3.2.1. Burnet et le problème de la nature des bactériophages

Cette section, qui doit beaucoup à l'historienne des sciences Neeraja Sankaran dont les recherches portent notamment sur l'impact des travaux de Frank Macfarlane Burnet sur la question de la nature des bactériophages de 1925 à 1937⁴⁹ (Sankaran 2006 ; voir aussi Sankaran 2008, Sankaran 2010), a pour objectif d'examiner les arguments développés par Burnet et ses collaborateurs à l'appui de l'hypothèse selon laquelle les bactériophages sont des organismes indépendants. Cela permettra, dans la section suivante, de comparer ces arguments avec ceux développés dix ans plus tard par Burnet dans son ouvrage *Virus as Organism* (1946). Nous montrerons notamment que la définition que Burnet donne au mot « organisme », d'abord essentiellement morphologique et fonctionnelle, devient progressivement évolutionnaire et écologique.

⁴⁹ Ces dates définissent la période au cours de laquelle Burnet a publié une série d'articles sur les bactériophages (Sankaran 2010, p. 573 ; Sankaran 2006).

Lorsqu'il entame ses recherches sur les bactériophages, Burnet est loin d'avoir un avis définitif quant à leur nature, comme en atteste cet extrait d'une lettre à sa fiancée, datée de 1927, l'époque où il travaillait à sa thèse.

Le bactériophage est soit vivant soit non vivant – une question parfaitement simple à laquelle personne n'a été capable de répondre définitivement ou que personne n'a su reformuler. Il y a des expériences qui à mon avis prouvent presque qu'il ne s'agit pas d'un organisme vivant indépendant. Il y a en d'autres tout aussi valides qui vont jusqu'à prouver qu'il ne peut s'agir de rien d'autre [que d'un organisme vivant indépendant]. [...] Tu vois, nous avons affaire à quelque chose qui pourrait bien être une simple molécule de protéine possédant la plupart des propriétés de la vie, quelque chose au tout début de la vie – quelque chose qui ne rentre dans aucune des catégories biologiques existantes mais qui a étonnamment le potentiel de nous aider à comprendre de nombreuses choses.

(Burnet 1927, cité par Sankaran 2010, p. 586)

Pourtant, Burnet va rapidement prendre position sur cette question. Ses études, menées avec d'autres chercheurs et notamment McKie, sur des phages isolés à partir de bactéries intestinales, puis sur des phages infectant des bactéries du genre *Staphylococcus*, se concentraient sur les propriétés des phages qui étaient liées à la structure antigénique de la bactérie hôte, ainsi que sur la capacité des phages à induire une résistance de la part de la bactérie hôte. Or, que ce soit au sein des phages « intestinaux » ou parmi les phages infectant des bactéries du genre *Staphylococcus*, les résultats montraient l'existence de *différents types* de phages infectant la même souche de bactéries.

La mise en évidence de différents types de phages infectant une même souche de bactéries, types ayant chacun une individualité « persistante et génétiquement transmise » (Burnet & McKie 1929, p. 28) n'était pas nouvelle et avait déjà été mise en évidence pour différentes bactéries par des chercheurs comme d'Hérelle, Bail ou encore Eugène et Élisabeth Wollman (Burnet et McKie 1929, pp. 27-28 ; voir également Gayon & Burian 2017 ainsi que le chapitre 2 de cette thèse). Les travaux de

Burnet et McKie ont de ce point de vue simplement montré que cela valait également pour les phages infectant des bactéries du genre *Staphylococcus*.

Mais c'est sur leur interprétation de ce phénomène que les auteurs attirent l'attention. L'existence de ces différences et le fait qu'elles persistent sous forme de types capables d'être transmis étaient pour Burnet et McKie une preuve en faveur de la nature vivante des bactériophages. L'hypothèse d'un agent lytique non vivant, notamment soutenue par Bordet, Gratia ou Doerr (Sankaran 2008, p. 92), avait déjà été mise en difficulté par le constat d'un maintien fort de l'infectivité même à de hauts niveaux de dilution – ce qui semblait être le signe que l'agent se multipliait. À cet argument, Burnet et McKie ajoutent l'idée que les phages représentent une population faite de types capables de transmettre leur identité à leurs descendants. Or, c'est précisément, selon Burnet, cette

individualité persistante et génétiquement transmise des types de bactériophages qui a été décrite pour les bactéries intestinales par d'Hérelle, Bail, Flu, Schuurman et d'autres, et qui n'a jamais été interprétée de manière adéquate par les opposants de la théorie du bactériophage comme unité vivante autonome. (Burnet & McKie 1929, p. 28 ; Sankaran 2010, p. 575)

L'argument portant sur l'« individualité persistante et génétiquement transmise des types de bactériophages » (Burnet & McKie 1929, p. 28) est loin d'être le seul argument que Burnet oppose à l'hypothèse d'une origine endogène des phages. L'historienne Neeraka Sankaran (2008) a également noté l'importance pour Burnet de la croissance « par sauts » ou par « étapes » des phages, phénomène sur lequel Burnet reprend en les modifiant les expériences de d'Hérelle (Burnet 1929). Le fait que les phages se multiplient par une alternance entre des phases où ils disparaissent du milieu (car ils sont dans les bactéries) et des phases où ils sont relâchés et présents en grand nombre dans le milieu (ce qui correspond à un « saut ») indique non pas la production continue d'une substance par la bactérie, mais la multiplication d'un agent discret et indépendant, autrement dit un agent vivant comme le supposait d'Hérelle (Sankaran 2008, pp. 90-92). Ainsi, la différence entre les travaux de d'Hérelle et ceux de Stanley sur cette croissance « par sauts » tiendrait moins selon Sankaran aux

améliorations et précisions que Burnet a apportées aux méthodes utilisées par d'Hérelle qu'à « sa capacité à falsifier explicitement les autres théories du phage existantes » (Sankaran 2008, p. 92 ; sur d'Hérelle et Burnet, voir aussi Sankaran 2010, p. 584 et Summers 1991).

Enfin, Burnet fragilise également l'hypothèse d'un agent lytique non vivant par ses travaux sur la lysogénie (sur ce phénomène, voir aussi le chapitre 2 de cette thèse et le chapitre 5). Dans les débats qui ont opposé d'Hérelle et Bordet, pour ne citer qu'eux, la lysogénie, ou plutôt une certaine façon de l'interpréter, pouvait en effet constituer un argument fort en faveur de l'hypothèse d'un agent lytique non vivant. La capacité de certaines bactéries, en l'absence de phages, à être lysées et ainsi à produire ou à relâcher des phages, semblait impossible à expliquer dans le cadre de l'hypothèse d'un agent exogène vivant, selon Bordet et ses collègues. Comment les bactéries pourraient-elles en effet contenir des agents infectieux exogènes pendant plusieurs générations sans qu'il n'y ait aucune manifestation d'infection, pour ensuite, subitement, être lysées à cause de ces agents infectieux ? Les travaux de Burnet ont justement apporté une réponse possible à cette question, réponse qui était en quelque sorte une « réconciliation entre deux conceptions en apparence diamétralement opposées de la nature du phage comme virus *versus* du phage comme enzyme » (Sankaran 2010, p. 576).

Dans l'article précédemment cité, paru en 1929 et co-écrit par Burnet et McKie, les auteurs supposent que la lysogénie résulte avant tout de la présence, au sein de la bactérie lysogène, du bactériophage ou d'une « structure » permettant de le reconstituer.

La permanence du caractère lysogénique [d'une colonie bactérienne] rend nécessaire de supposer la présence du bactériophage ou de son *anlage* dans toute cellule de la culture, *i. e.* il fait partie de la constitution héréditaire de la souche.
(Burnet & McKie 1929, p. 282)

Le terme allemand *Anlage*, qui peut signifier « dispositif » ou « disposition », renvoie ici à l'idée d'une structure qui aurait le potentiel (la disposition) de devenir ou

développer à nouveau des phages capables de se multiplier et de lyser la bactérie. Selon Sankaran, Burnet aurait employé ce mot allemand dans un contexte anglophone en faisant plus précisément référence à son sens médical de « base rudimentaire d'un organe ou organisme », définition que l'on trouve dans l'*Oxford English Dictionary*.⁵⁰ C'est donc avant tout pour expliquer le maintien dans le temps de la capacité des bactéries à produire des phages (de manière spontanée ou sous l'impulsion de facteurs inconnus), c'est-à-dire leur caractère lysogène, que Burnet a supposé qu'un « rudiment » de phage ou un phage restait présent au sein de la bactérie.

Mais le fait de supposer que le phage restait sous une certaine forme dans la bactérie et s'intégrait à sa constitution, ou comme l'écriront Burnet et Lush en 1936, que le phage puisse être regardé comme « un gène réintroduit au sein de la structure génétique de l'organisme [bactérien] » (Burnet & Lush 1936, p. 37, cité par Sankaran 2010), apparaissait aussi comme la meilleure façon d'expliquer un autre phénomène, à savoir l'acquisition d'une résistance par certaines cultures de bactéries au phage auquel elles avaient été exposées, et la capacité pour ces bactéries résistantes de produire par moment, de manière sporadique, de nouveaux phages. En effet, dans ce même article de 1936, Burnet et Lush ont montré qu'un phage C, isolé à partir de selles de rongeurs, avait la capacité de lyser des staphylocoques, mais aussi de produire des cultures de ces mêmes bactéries qui étaient résistantes à la lyse par ce même phage (résistance qui pouvait s'étendre à certains autres phages mais pas à tout type de phage), et susceptibles de le produire sporadiquement. Un tel comportement pouvait être expliqué de manière convaincante par la présence d'un phage ou de son *anlage* au sein de la bactérie.

La lysogénie ne résulterait donc ni de la production d'une enzyme ou d'une hormone par la bactérie (hypothèse endogène), ni d'un processus identique à la bactériophagie, impliquant l'intervention de phages *préalablement extérieurs* à la bactérie, suivie de la multiplication des phages puis de la lyse de la bactérie et du relâchement de nombreux phages dans le milieu extracellulaire (hypothèse exogène).

⁵⁰ Pour une analyse précise et historiquement située de l'usage du terme *Anlage*, en particulier par Burnet, voir Sankaran 2010, pp. 577-578 ; voir aussi Galperin 1987, p. 197).

Elle résulterait de la production par la bactérie, au sein de la bactérie, du bactériophage à partir d'un phage *déjà* présent au sein de la bactérie ou de son *Anlage*. C'est en ce sens que l'hypothèse de Burnet réconcilie les approches endogène et exogène de la lysogénie. Cette hypothèse, dont l'importance semble avoir été peu remarquée par les contemporains de Burnet, contrairement à l'hypothèse du prophage d'André Lwoff sur laquelle nous reviendrons (voir le chapitre 5 ; et voir Sankaran 2010, pp. 582-583), aurait pourtant permis progressivement, selon Sankaran, de reconnaître que le phage était un agent indépendant de la bactérie, un « virus », dont la vie et la multiplication se faisait aux dépens des cellules infectées.

Ses découvertes et ses théories [celles de Burnet, entre 1925 et 1937] exercèrent suffisamment d'influence pour qu'au milieu des années 1930, le problème de la lysogénie, quoique non encore résolu, ne tienne plus une place centrale dans la controverse sur l'identité du bactériophage. (Sankaran 2010, p. 576)

Une telle affirmation, soit le fait que la lysogénie n'était au milieu des années 1930 plus vraiment un enjeu dans les discussions sur l'identité des phages et que ceux-ci pouvaient être majoritairement considérés comme de véritables virus, nous semble pourtant à nuancer. En 1935, Eugène Wollman – que cite d'ailleurs Burnet – consacre un article au « phénomène de Twort-d'Hérelle » et à sa « signification » (Wollman 1935), dans lequel il montre que la théorie selon laquelle les bactériophages seraient des virus est loin d'être acceptée. Wollman, après avoir rappelé quelques faits importants⁵¹ associés au phénomène identifié selon lui par Twort en 1915 et qu'on appelle lysogénie mais que Wollman nomme plus volontiers « lyse bactérienne transmissible » ou encore « autolyse transmissible », examine les deux théories opposées qui le plus souvent sont mobilisées pour expliquer ce phénomène, à savoir la théorie parasitique (les bactériophages sont des microorganismes et/ou des virus, selon que l'on superpose ou non virus et microorganisme) et la théorie diastatique (les

⁵¹ Notamment, Wollman rappelle que les principes actifs de la lyse sont régénérés pendant la lyse et que cette régénération a lieu au sein de germes [bactéries] vivants ; il souligne également que les bactéries sont modifiées par les principes actifs, que ceux-ci sont discontinus (corpusculaires) et enfin qu'ils manifestent une « véritable autonomie », qui ne se limite pas à la fonction antigénique, mais concerne également les autres caractéristiques des principes actifs (Wollman 1935, p. 1312).

bactériophages sont des ferments lytiques, des substances solubles semblables aux autolysines).

Wollman rejette ces deux théories, comme il l'avait déjà fait, avec sa femme Élisabeth, dans de nombreuses publications (voir le chapitre 2 de cette thèse, 2.2.3 ; Gayon & Burian 2017).

Il rejette la théorie diastasique car non seulement elle ne peut expliquer ce que peut expliquer la théorie parasitique – notamment la persistance de certaines caractéristiques des bactériophages comme le « contrôle antigénique » ou encore la variabilité d'autres caractéristiques comme la virulence – mais surtout parce qu'on ne peut dire sans abus de langage que les bactériophages « lysent » ou qu'ils sont des « ferments lytiques ». La lyse est à proprement parler l'action des autolysines bactériennes ; en outre, toutes les études montrent que la taille des éléments actifs dans l'autolyse transmissible n'a rien à voir avec la taille des molécules des ferments connus. Un « ferment » de la taille des éléments impliqués dans l'autolyse transmissible ne serait tout simplement plus un ferment, selon Wollman dont l'argument souligne l'importance du vocabulaire et le fait que les mots charrient, de manière discrète, des idées, des présupposés, des raccourcis qui ne sont pas forcément légitimes (Wollman 1935, p. 1313).

Mais c'est surtout la critique que Wollman fait de la théorie parasitique qui nous intéresse ici. Si certains arguments parlent en faveur de cette théorie (ceux, énoncés ci-dessus, que la théorie diastasique ne parvient pas à expliquer), un certain nombre de problèmes importants demeure. Cette théorie rend difficilement compte du fait que la multiplication des bactériophages soit dépendante de la multiplication des bactéries et elle n'explique pas de manière très satisfaisante l'existence de cultures bactériennes « spontanément » lysogéniques. Pour expliquer celle-ci, la « théorie d'un virus » ou théorie parasitique développe, comme l'a fait Burnet, l'explication suivante : les cultures bactériennes ont en réalité été contaminées mais sont devenues résistantes et vivent alors en symbiose avec les bactériophages. Sans dire que cela est

impossible, Wollman expose un certain nombre d'arguments contre cette hypothèse. Tout d'abord, cette explication lui semble devenir

extrêmement artificielle lorsqu'appliquée à tous les cas connus de cultures spontanément lysogéniques. Par exemple, F. M. Burnet, à qui l'on doit l'étude la plus complète de cette question, a montré que toutes les cultures de *B. parathyphosus* C., examinées à partir de différentes sources (Inde, Amérique du Sud ou Europe), étaient lysogéniques et que les bactériophages provenant de toutes ces cultures étaient identiques. (Wollman 1935, p. 1312)

Cet argument, que Wollman ne développe pas davantage, n'est pas évident à interpréter. Il est possible que le fait que les bactériophages soient identiques ait selon Wollman rendu superflue, inadéquate ou « artificielle » l'hypothèse d'une symbiose, car une symbiose n'aurait pu être reproduite aussi fidèlement en différents endroits du monde. On pourrait supposer que, selon l'histoire et la géographie, différentes symbioses devraient se développer.

Mais pour réfuter cette théorie de la symbiose, l'auteur rappelle un autre argument expérimental semblant prouver l'existence de cultures bactériennes « spontanément » lysogéniques, argument qui s'appuie sur les travaux du microbiologiste néerlandais Louis Edmond Den Dooren de Jong avec la bactérie *Bacillus megatherium*.⁵²

Den Dooren de Jong avait pris avantage de l'extrême résistance d'une variété asporogène [ne produisant pas de spores] de cette bactérie à de hautes températures, incompatibles avec la préservation du principe actif de la bactériophagie, qui est détruit lorsqu'il est exposé quelques minutes à 70° : or cette souche, placée dans une ampoule scellée (pour éviter une contamination), résiste à une température de 100° pendant cinq minutes ; et, surtout, elle conserve le pouvoir de produire le principe lysogène après un tel traitement. Il y avait donc là un cas de bactériophagie spontanée qui, selon Wollman, portait un coup fatal à la théorie parasitaire de Félix d'Hérelle. (Gayon & Burian 2017, p. 49)

⁵² Sur l'impact des résultats obtenus par Den Dooren de Jong avec *Bacillus megatherium* sur la pensée des Wollman, voir notamment Gayon & Burian 2017, p. 49.

Suite à ces expériences, Eugène et Élisabeth Wollman ont pu écrire : « nous savons dorénavant que les bactériophages ne sont pas des virus filtrables parasites des bactéries » (Wollman & Wollman 1932, pp. 49-50). Gayon et Burian notent cependant qu'à la fin des années 1930, les Wollman semblent avoir été

saisis de doute face au regain de faveur que connaît la théorie parasitaire (Burnet, Andrewes, Gratia). Cela résulte du fait que les expériences de Van Den Dooren de Jong se sont révélées moins claires qu'on ne l'avait cru. On découvre en effet que des bactériophages peuvent être préservés au sein de certaines souches de *B. megatherium* à de hautes températures » (Gayon & Burian 2017, p. 52 ; Wollman & Wollman 1938 ; Wollman 1935, pp. 1312-1313).

Si les Wollman ont ainsi pu douter de leur théorie à la fin des années 1930, il reste qu'en 1935, Wollman reconnaissait certes les incertitudes liées aux expériences faites sur l'élévation de température des cultures de *Bacillus megatherium* mais il avançait un autre argument expérimental obtenu à l'aide de cette même bactérie.

Heureusement, une observation d'un autre ordre faite sur une culture lysogénique de *B. megatherium* peut être avancée pour réfuter la théorie de la symbiose avec un bactériophage extrinsèque. Alors que les cultures sur bouillon de la *megatherium* de Den Dooren contiennent des bactériophages libres [...], les cultures sur gélose n'en contiennent pas. La lyse d'une telle culture à l'aide d'une goutte de blanc d'œuf (lysozyme de Fleming) est suffisante pour entraîner l'apparence du bactériophage ; le principe actif confiné dans les cellules bactériennes dont la croissance s'est faite sur gélose a été libéré par l'action du lysozyme. Un constat intéressant, établi à partir de nombreux titrages, est que chaque élément bactérien ne relâche qu'un seul corpuscule de bactériophage. Une telle relation numérique entre les bactéries et les bactériophages serait difficile à expliquer par la théorie de la symbiose. (Wollman 1935, p. 1313)

Autrement dit, l'action du lysozyme permettrait de « libérer » le principe actif « confiné dans les cellules bactériennes » alors même qu'aucun bactériophage n'était présent. Mais ce qui intéresse surtout Wollman, c'est surtout le fait que « chaque élément bactérien ne libère qu'un corpuscule de bactériophage ». Selon l'auteur,

« une telle relation numérique entre bactéries et bactériophages serait difficile à expliquer par la théorie de la symbiose » (*Ibid.*, p. 1313).⁵³ Autrement dit, si le bactériophage était un être vivant associé par symbiose à une bactérie, comment expliquer qu'un seul bactériophage « cohabite » avec une bactérie ?

Ces arguments conduisent ainsi Wollman à rejeter la théorie parasitique, et avec elle, une certaine manière – celle de Burnet notamment – d'expliquer la lysogénie. Pourtant, on pourrait aussi souligner la proximité, au milieu des années 1930, entre les idées de Burnet et Lush d'une part et des époux Wollman d'autre part, tous proposant d'une certaine manière une conception « génétique » de la lysogénie (Sankaran 2010, Gayon & Burian 2017 ; voir le chapitre 2, 2.2.3).

Comme nous l'avons indiqué dans le chapitre 2, Wollman propose dès 1925 une théorie qu'il appelle « théorie des facteurs héréditaires », et qui expliquerait notamment le fait que la régénération des bactériophages soit une fonction de la multiplication des bactéries. Selon cette théorie, qui postule que les principes actifs des bactériophages sont « des éléments particulièrement stables d'origine cellulaire [qui] agissent comme base matérielle pour certains caractères héréditaires – facteurs héréditaires au sens mendélien » (Wollman 1935, p. 1313), il est naturel qu'une bactérie lysée au lysozyme de Fleming ne produise qu'un bactériophage, puisque celui-ci, ou du moins son principe actif, n'est qu'un élément cellulaire semblable à un gène, mais qui aurait la particularité de pouvoir être non seulement transmis de cellule-mère

⁵³ Les expériences de Lwoff et de ses collaborateurs montreront que la relation numérique supposée par les Wollman est en réalité fautive : lors de la lyse, les bactéries ne relâchent pas un seul phage mais plus d'une centaine (voir le chapitre 5). Cependant, cette « erreur » a été féconde. « Sans doute a-t-il mieux valu pour les Wollman qu'ils s'accrochent à cette erreur. En effet, selon la théorie parasitaire, puisque c'est le bactériophage qui se reproduit lui-même, on devrait s'attendre à ce que le nombre de phages produits soit un multiple du nombre des bactéries qui les relâchent en se lysant. Or, tout au long des années 1930, les Wollman ont vu dans l'égalité des deux nombres un argument majeur contre la théorie parasitaire. Privés de cet argument, peut-être n'auraient-ils pas été aussi fermes dans leur refus de la théorie de l'ultravirus parasitaire » (Gayon & Burian 2017, pp. 54-55). Gayon et Burian soulignent ici le rôle particulièrement positif que certaines erreurs ou hypothèses fausses peuvent jouer en science. Ici, cela a permis aux Wollman de chercher à défendre une origine endogène des bactériophages et à fournir une explication satisfaisante de leur mécanisme de transmission (héréditaire et aussi « para-héréditaire ») et de leur mécanisme de reproduction. Autrement dit, c'est sur la base d'une hypothèse fautive (prise au sein d'un ensemble d'hypothèses) que les Wollman ont pu penser un cadre théorique permettant d'expliquer un aspect essentiel de la lysogénie et du cycle de vie des bactériophages.

en cellule-fille (hérédité « ordinaire ») mais également de cellule infectée en cellule sensible, processus que Wollman nomme « para-hérédité » (*Ibid.*, p. 1314).⁵⁴

Il existe entre la conception de Burnet et celle de Wollman des ressemblances troublantes : tous deux postulent qu'une version « génétique » du bactériophage – version que Burnet appelle « anlage » et que Wollman appellera en 1937 « phase » ou état « latent » (Wollman & Wollman 1937, p. 932) – permet d'expliquer la lysogénie. Cependant, leurs approches sont fondamentalement différentes et opposées sur le fond.⁵⁵ Là où Burnet voit dans les phages de véritables virus, et qui plus est de véritables êtres vivants organisés, Wollman distingue clairement les phages – même lorsqu'ils sont en phase « mûrs », c'est-à-dire libres et hors des bactéries (Wollman & Wollman 1937, p. 932) – des microorganismes (et donc des virus, car Wollman considère que le mot « virus » renvoie à un microorganisme). Wollman va même jusqu'à supposer que les tumeurs « filtrables » et même les mosaïques de plantes pourraient également être dues non pas à des « bactériophages-virus » mais à ce qu'il préfère appeler des « facteurs lysogènes », qui ne sont ni des microorganismes, ni des ferments, mais des gènes potentiellement infectieux (Wollman 1935, p. 1313).

Il est donc loin d'être sûr que l'explication que Burnet fournit de la lysogénie ait permis de clore le débat sur la nature des bactériophages. Wollman représente un contre-exemple, et cite lui-même un certain Hoder qui en 1933, estimait que la théorie du bactériophage comme virus et comme être vivant pouvait être éliminée :

Tellement de faits parlent contre la conception défendue par d'Hérelle et son école que, sans donner de préférence à aucune des nombreuses théories formulées, on peut dire avec une certitude acceptable que le bactériophage n'est pas un être vivant *sui generis* » (Hoder 1933, p. 589, *in* Wollman 1935, p. 1313).

⁵⁴ Pour une analyse détaillée de la conception d'Eugène et Élisabeth Wollman, voir le chapitre 2 de cette thèse. Sur ce même thème, mais également sur la place d'Élisabeth Wollman et sa contribution aux recherches sur la lysogénie, voir Gayon & Burian 2017.

⁵⁵ Il est intéressant de remarquer que, tout du moins dans les articles mobilisés pour notre étude, ni Burnet ni Wollman ne s'opposent frontalement : ils se citent l'un l'autre, mais toujours « de biais », sans jamais souligner ce désaccord de fond. C'est ce qu'illustre l'article de Wollman de 1935 : il cite Burnet sur un point (l'étude de phages provenant de diverses régions) sans noter que c'est en grande partie contre Burnet qu'il formule sa critique de la théorie parasitique et sa théorie des facteurs héréditaires.

L'interprétation que donnait Burnet de la lysogénie n'a donc probablement pas conduit à un véritable consensus au milieu des années 1930 sur l'identité des bactériophages, mais une telle interprétation nous intéresse en ce qu'elle laisse transparaître une certaine façon de concevoir la vie et d'argumenter en faveur du caractère vivant des phages. Pour appuyer l'hypothèse d'un agent vivant (approche exogène), les arguments développés par Burnet ne reposent pas sur les caractéristiques physico-chimiques des phages. C'est bien plutôt sur la base de leur comportement *biologique* que Burnet fonde son interprétation : leur croissance « par sauts », l'existence d'une continuité génétique au sein d'un même type et de variation entre différents types de phages, et enfin le fait qu'il existe, entre eux et les bactéries, différentes relations biologiques allant de la destruction (lyse) à la coexistence (apparition de résistance chez les bactéries lysogènes).

La mentalité d'un biologiste et d'un évolutionniste était l'une des marques de fabrique du style scientifique de Burnet. Ses études sur les phages exemplifient cette approche, et représentent le banc d'essai sur lequel il développa et précisa son style. (Sankaran 2010, p. 574, note 13)

Avant de montrer de quelle manière ce style, cette approche évolutionnaire et écologique, s'est développée dix ans plus tard, dans son ouvrage *Virus as Organism*, il est important de souligner que Burnet, en affirmant que les phages étaient des agents vivants indépendants – surprenant par leur capacité à exister également sous forme de gène⁵⁶ au sein de la bactérie – voyait en eux non seulement de véritables virus, mais aussi de véritables êtres vivants *organisés*, c'est-à-dire des microorganismes.

Dans un article intitulé « Sur La Nature de virus filtrables », publié en 1933 en allemand et co-écrit par Burnet et Christopher Andrewes, les auteurs essaient de déterminer si les virus, tous ou partie d'entre eux, peuvent être considérés comme des

⁵⁶ Il est important de noter que le terme « gène » ne renvoyait pas pour Burnet à une réalité physique et chimique précise. Inventé par le scientifique Wilhelm Johannsen en 1909, le terme « gène » renvoie, à l'époque où Burnet compare le phage à un gène, davantage à un concept opérationnel, une « unité opérationnelle d'hérédité » (Creager 2002, p. 188) qu'à une structure physique bien définie, comme on peut aujourd'hui associer les gènes à la structure physique de l'ADN ou de l'ARN (sur ce point, voir Portin 1993 & 2002, Creager 2002, Sankaran 2010, Rheinberger 1997). En outre, comme on l'a montré, c'était encore la protéine, plus que l'acide nucléique, qui était supposée être la structure porteuse de l'hérédité (Olby 1994 [1974], Kay 1993).

organismes vivants. Dès la préface, passant au crible les différentes caractéristiques des virus (invisibilité, filtrabilité, absence de culture en milieu artificiel), ils soulignent qu'il est possible qu'on parvienne un jour à cultiver les virus en milieu artificiel.⁵⁷ À cet espoir est associée la conviction que les plus gros virus – en particulier le virus de l'ectromélie, de la vaccine et de la variole du canari – sont suffisamment semblables aux bactéries, du point de vue de leur composition et mode de multiplication⁵⁸, pour qu'il semble

n'y avoir aucune autre conclusion logique que de considérer que ces trois maladies virales ont pour cause des organismes bien définis et indépendants, qui partagent de nombreuses ressemblances avec les plus petites bactéries. (Burnet & Andrewes 1933, p. 162)

Le problème, posé dans la deuxième section de l'article, est alors de déterminer s'il est possible de généraliser ces conclusions à tous les virus, en particulier aux plus petits qui ne sont pas plus gros que « 10 à 20 molécules d'hémoglobine » (*Ibid.*, p. 167). Mais pour les auteurs, s'il est « difficile d'imaginer comment une particule composée d'aussi peu de molécules pourrait être organisée de façon à pouvoir accomplir toutes les fonctions complexes d'un organisme vivant et indépendant » (*Ibid.*, p. 167), il reste plus judicieux de supposer qu'il s'agit bien d'organismes vivants. En effet,

la tentative d'interpréter toutes les manifestations complexes des *maladies virales* comme étant le produit d'un agent n'étant pas organisé de manière corpusculaire s'exposerait à des difficultés insurmontables. (*Ibid.*, p. 167, je souligne)

Il est intéressant de voir que la perspective adoptée ici part d'études physico-chimiques (sur la composition des gros virus notamment), mais pour privilégier très vite une approche centrée sur les « maladies » virales. L'exemple du virus de l'herpès, traité dans cette deuxième section, illustre cela. Le choix de ce virus n'est pas anodin

⁵⁷ Après avoir posé la question de savoir si l'incapacité des chercheurs à cultiver les virus en milieu artificiel était due à des « caractéristiques essentielles des virus » ou « seulement à des techniques inappropriées », les auteurs formulent leurs raisons de croire qu'une telle culture n'est pas impossible en soi (voir section 3.3.1.1. de ce chapitre).

⁵⁸ En particulier, pour la vaccine, le fait que les particules agglutinées émettent une « substance soluble caractéristique [...] qui en de nombreux points est analogue à celle sécrétée par les bactéries » (Burnet & Andrewes 1933, p. 166), rend possible voire nécessaire de conclure que les plus gros virus sont des microorganismes.

puisqu'il constitue pour les auteurs le « virus au sujet duquel l'origine véritablement cellulaire du virus a été exposée de la manière la plus convaincante », par Doerr en 1925 et 1926. Mais alors que le virus semble être un produit cellulaire du fait de l'apparition de symptômes en l'absence de contact extérieur avec le virus, les auteurs sont convaincus qu'il s'agit bien plutôt d'un microorganisme souvent présent à l'état « végétatif » chez les individus infectés, et que cet agent infectieux ne devient actif et virulent que sous l'action d'une lésion des cellules susceptibles.

À l'appui de cette interprétation, les auteurs ne font pas intervenir des caractéristiques physico-chimiques – par exemple la taille du virus, entre 0,1 et 0,5 nm – mais des arguments épidémiologiques : en comparant la distribution au sein d'une population des anticorps contre l'herpès avec la tendance des individus de cette population à manifester l'herpès lors d'une thérapie à base de choc protéinique intraveineux, on constate qu'il y a une correspondance entre les individus possédant des anticorps et ceux manifestant l'herpès sous l'effet de ce choc protéinique. Comment expliquer une telle correspondance si l'herpès est le résultat d'une perturbation cellulaire ? Si c'était le cas, alors tous les individus, même ceux ne possédant pas d'anticorps contre l'herpès, devraient manifester l'herpès sous l'effet de certains chocs ou lésions. Or ce n'est pas le cas. Il est donc bien plus probable qu'on ait affaire à un *microorganisme* présent chez certains individus, mais silencieux ou plutôt « végétatif » tant qu'aucun choc ou qu'aucune lésion ne le conduit à se manifester.

Il semble que les auteurs considèrent ici que l'on peut qualifier une entité d'« organisme vivant » sur la base de propriétés non pas physiques ou chimiques mais biologiques : pour le virus de l'herpès, c'est sa distribution dans la population et son mode de manifestation qui ont conduit à le considérer comme un microorganisme. En outre, les auteurs ajoutent que c'est parce que les virus – ici le virus de l'herpès et celui de la fièvre aphteuse – présentent une variété au niveau fonctionnel et immunologique, mais que leur variation est comprise entre certaines limites, que l'on peut penser qu'il s'agit d'organismes vivants, car c'est selon eux un trait caractéristique des organismes vivants de varier entre certaines limites (*Ibid.*, p. 169).

Quant aux bactériophages, les auteurs en viennent également à conclure qu'il s'agit de microorganismes vivants, en s'appuyant alors à la fois sur des arguments physiques et biologiques. D'une part, c'est en raison de similarités *physiques* avec les gros virus d'animaux étudiés plus haut – vaccine notamment – qu'ils semblent ici considérer les gros bactériophages comme des microorganismes :

les résultats physiques [comme l'agglutination par antiserum par exemple] parlent donc tout aussi clairement en faveur de la structure microorganismale de ces bactériophages, tout comme c'est le cas pour le virus de la vaccine. (*Ibid.*, p. 171)

Mais c'est d'autre part en raison de caractéristiques biologiques que partagent tous les phages, petits et gros (similitudes fonctionnelles, moyens d'attaque des bactéries susceptibles) que les auteurs considèrent que *tous* les bactériophages, et pas seulement les plus gros, sont des microorganismes. Ainsi, ce qui permet d'*étendre* l'hypothèse d'une structure organisée des plus gros bactériophages aux plus petits, ce ne sont pas des caractéristiques physiques, mais des propriétés biologiques. De la même manière, c'est sur la base de propriétés biologiques, écologiques en particulier, que les auteurs soutiennent que les bactériophages sont des virus : en s'appuyant sur les travaux antérieurs de Burnet, les auteurs affirment que la seule explication satisfaisante de la lysogénie consiste à

considérer bactériophages et bactéries comme des microorganismes se développant de manière indépendante, entre lesquels se tient toute une série de relations parasitiques-symbiotiques. (*Ibid.*, p. 171)

L'étude de cet article de 1933 montre essentiellement deux choses. Tout d'abord, est appelé « organisme » par les auteurs un agent dont le comportement biologique est semblable aux autres organismes connus (présence de relations parasitiques-symbiotiques, variation comprise entre certaines limites par exemple), et ce même si, pour le moment du moins, il est impossible ou difficile de déterminer l'*organisation* précise, au niveau physique et chimique, de cet agent, ou même s'il est difficile d'imaginer qu'un tel agent soit suffisamment organisé pour accomplir les fonctions qu'on lui reconnaît. Il semble donc que le point de vue biologique prime, d'une

certaine manière, sur le point de vue physique et chimique ; tout du moins, cet article traduit selon nous une hésitation sur l'importance à accorder à chacun de ces points de vue.

D'autre part, les auteurs, tout en argumentant en faveur de l'hypothèse selon laquelle tous les virus pourraient bien être des microorganismes, restent prudents : étant donné l'état des connaissances, la seule possibilité est de se concentrer sur des travaux particuliers, et d'

essayer de démontrer que les résultats qui ont été obtenus à partir des recherches sur les virus à pustules [*Pockenvira*] peuvent être appliqués de la même manière aux virus restants, c'est-à-dire que les virus en règle générale sont des organismes vivants indépendants. (*Ibid.*, p. 168)

Mais en réalité, les auteurs vont jusqu'à remettre en question le « dilemme » qui consiste à opposer cette hypothèse « microorganisme » (ou « agent organisé vivant ») et l'hypothèse « substance non organisée ». Un tel dilemme est-il vraiment justifié ? Il ne l'est pas si l'on prend non plus comme variable le degré d'organisation, mais la dépendance envers la cellule : tous les virus, en effet, parasitent les cellules dont ils dépendent.

Il est possible que les alternatives qui se font face ne soient que les deux extrêmes d'une série continue, [...] dans laquelle la véritable variable est la force de l'effet qu'exerce la cellule en tant que tout sur les agents microscopiques. (*Ibid.*, pp. 167-168)

Ici encore, les auteurs semblent hésiter à faire passer un point de vue biologique (le parasitisme cellulaire et la force de la dépendance du virus envers la cellule) devant des considérations qui sont davantage physiques et chimiques (la taille, la composition, et finalement « l'organisation »).

À la fin des années 1930, Burnet a cessé de travailler sur les phages pour se tourner davantage vers l'étude des virus d'animaux. L'une des raisons possibles de ce

changement est peut-être justement la manière dont les phages commençaient être étudiés :

la recherche sur les phages à cette époque [fin des années 1930] avait également commencé à se détourner des questions biologiques holistiques pour se tourner vers des questions qui impliquaient d'étudier la vie en termes de molécules et de biochimie. (Sankaran 2010, p. 594)

Il est ainsi possible que Burnet n'ait pas trouvé dans cette approche biochimique et moléculaire ce qui était important pour lui en tant que biologiste. Dans ses *Mémoires*, il se décrira plus précisément comme

schizophrène au sujet de la biologie moléculaire [...]. J'en veux à cette arrogance qui définit la biologie comme la chimie des acides nucléiques, éliminant ainsi presque tous les aspects de l'étude de la vie et de sa compréhension que j'ai rencontrés, chemin faisant. (Burnet 1968, cité par Sankaran 2010, p. 595)

L'objectif de la section suivante est de montrer ce qu'entendait Burnet par « tous les aspects de l'étude de la vie et de sa compréhension », et de comprendre quelle conception du vivant il a développée et explicitée dans les années qui ont suivi ses études sur les phages.

3.3.2.2. L'organisme pensé selon une approche écologique et évolutionnaire

En 1946 est réédité un ouvrage publié pour la première fois en 1945 et intitulé *Le Virus comme Organisme, Aspects évolutionnaires et écologiques de quelques maladies virales de l'homme* (*Virus as Organism, Evolutionary and ecological aspects of some human virus diseases*), qui reprend et approfondit des conférences données par Burnet en 1944 à l'Université de Harvard. La perspective adoptée par Burnet est explicitée dès la Préface : les maladies virales touchant l'homme qui seront étudiées ici le seront « à partir d'un angle systématiquement biologique ». Le terme « biologique » pourrait être compris comme ce qui caractérise une approche *distincte* d'une approche physico-

chimique ou une approche *qui ne se limite pas à une approche physico-chimique mais peut lui être complémentaire*.

Au début du premier chapitre, Burnet distingue deux façons de concevoir l'étude des organismes vivants, la première considérant l'organisme isolé (étude de sa structure physique, chimique, morphologique ; étude de son fonctionnement en tant que tout), tandis que la seconde prend les êtres vivants « tels qu'ils sont » (Burnet 1946, p. 3), au sein de leur environnement. Cette seconde approche, qui est celle de l'écologie et de la science de l'évolution, se concentre sur les rapports entre les organismes et leur environnement (biotique et abiotique), et sur l'évolution de ces rapports dans l'espace et dans le temps. L'approche de Burnet, correspondant à cette description, est ainsi résolument holistique et non réductionniste (sur ce point, voir Anderson 2004).

On peut dans une certaine mesure lier la façon dont Burnet distingue entre deux manières d'étudier les êtres vivants avec la distinction que fera Ernst Mayr en 1961 dans l'article « Cause et effet en biologie » entre biologie fonctionnelle et biologie évolutionnaire.

Le mot *biologie* suggère une science uniforme et unifiée. Pourtant les développements récents ont fait apparaître de plus en plus clairement que la biologie est un domaine très complexe – en effet, le mot *biologie* est une appellation qui recouvre deux champs largement séparés qui diffèrent grandement par leur méthode, leur *Fragestellung*⁵⁹ (*sic*) et leurs concepts de base. Dès que l'on va au-delà de la biologie structurale purement descriptive, on trouve deux domaines très différents, que l'on peut appeler biologie fonctionnelle et biologie évolutionnaire. Bien sûr, ces deux domaines ont de nombreux points de contact et de recouvrement. (Mayr 1961, p. 1501)

Là où la biologie fonctionnelle a essentiellement pour objet le fonctionnement d'un individu vivant et l'interaction de ses composants, cherchant à isoler par l'expérimentation « un individu singulier, un organe singulier, une cellule singulière ou

⁵⁹ Le terme *Fragestellung* pourrait être traduit par leurs « problématiques ». Mais une traduction plus exacte retranscrirait l'aspect dynamique du mot : leurs « manières de poser et définir les problèmes ».

une partie singulière d'une cellule » (Mayr 1961, p. 1502), la biologie évolutionnaire n'isole pas mais considère l'ensemble du monde vivant.

Trouver les causes des caractéristiques existantes, et en particulier des adaptations, des organismes est la principale préoccupation du biologiste évolutionnaire. Il est impressionné par l'énorme diversité du monde organique. Il veut savoir les raisons de cette diversité aussi bien que le chemin par lequel elle a été réalisée. (Mayr 1961, p. 1502)

Cette description nous semble bien rendre compte de l'approche de Burnet. Découlant de cette perspective, la thèse centrale de l'ouvrage sur les virus se veut pragmatique.

Malgré les formidables avancées récentes de la connaissance de la nature physico-chimique des virus, il est impossible d'échapper à la nécessité pragmatique de les considérer comme des organismes vivants, se reproduisant et étant sujets au même impératif de continuelle survie dans un environnement changeant que les autres organismes. (Burnet 1946, Préface)

Par cette phrase, Burnet établit une hiérarchie claire entre une approche physico-chimique et une approche biologique : la description physico-chimique des virus ne pourra jamais faire disparaître le besoin de travailler avec les virus comme avec des organismes vivants, et donc de les concevoir comme tels. Pour l'auteur, il est nécessaire d'un point de vue pragmatique – c'est-à-dire qui porte une attention particulière aux *effets* de nos actes, donc d'un point de vue pratique, pour obtenir des résultats concrets – de considérer les virus comme des organismes vivants, et ce pour deux raisons.

La première concerne la connaissance : comment mettre en rapport les travaux expérimentaux et cliniques sur les virus avec les études biologiques en général si l'on n'adopte qu'une perspective physico-chimique sur les virus (Préface) ? La seconde raison concerne le rapport entre croyance et action. Comme l'a noté Sankaran (2010), un tel pragmatisme était déjà présent chez Burnet dans les années 1930, puisqu'il écrit en 1934 :

il est certainement justifié de dire que, peu importe leur potentiel agnosticisme sur la question de la nature d'un phage, tous les chercheurs manipulent et, *dans la pratique*, pensent au phage comme agent exogène de type virus. (Burnet 1934, p. 333. Je souligne)

Dans son ouvrage de 1946, Burnet donne un exemple de ce pragmatisme, mais cette fois appliqué à tous les virus. En pratique, tout expérimentateur et tout officier de santé publique croit que les virus sont des organismes vivants capables de reproduction, d'évolution et de lutte pour la survie, et c'est en fonction de cet « acte de foi » (Burnet 1946, p. 6) qu'il agit, comme ce fut le cas lors du massacre des troupeaux lors d'une épidémie de peste bovine en Australie : si les officiers de santé publique avaient conçu l'agent responsable de la maladie comme une substance inanimée, ils n'auraient pas procédé ainsi.

À l'appui de cette thèse, Burnet expose différents arguments dont le cœur semble être selon nous de montrer qu'il existe une continuité, une ressemblance très forte entre la manière dont les processus de reproduction, variation et survie se déroulent chez les virus d'une part, et chez les organismes « plus complexes » d'autre part (*Ibid.*, p. 4).

En ce qui concerne la reproduction, Burnet examine la question de savoir s'il est davantage cohérent, étant donné l'état des connaissances sur les virus, de dire que ceux-ci sont produits *de novo* (par quelque chose qui n'est pas un virus, vivant ou non vivant) ou qu'ils se reproduisent. Pour l'auteur, et même si le mode de reproduction des virus demeure en grande partie obscur étant donné le peu de connaissance de ce qui se passe à l'intérieur de la cellule, la réponse est claire.

Avec l'accumulation de connaissances sur les virus, il est devenu évident (peut-être seulement dans ces cinq dernières années) qu'on doit répondre à cette question comme on a toujours répondu précédemment. On peut affirmer de manière dogmatique qu'il n'y a absolument aucune évidence qu'un virus, qu'il soit d'animal, de plante ou de bactérie, soit produit *de novo*. Toute particule virale, comme tout autre organisme, dérive par descendance génétique d'une particule

similaire, et possède à son tour le pouvoir de produire, dans des conditions appropriées, des copies d'elle-même. (*Ibid.*, pp. 5-6)

Sans reprendre en détail les arguments qu'il a pu développer dans ses études sur les phages, Burnet fait ici de la reproduction un processus commun aux virus et aux autres organismes. Certes, il fait mention de l'hypothèse endogène, citant notamment les travaux de Griffith et d'Avery sur le principe transformant chez les bactéries, ou les travaux de Doerr sur le virus de l'herpès (Burnet 1946, chapitres I et IV). Mais il ne considère pas que ces hypothèses soient de nature à remettre en question l'idée que les virus se reproduisent.

Ainsi, non seulement il est cohérent biologiquement de considérer que les virus sont des organismes qui, comme tous les autres organismes, se reproduisent, mais en outre il est nécessaire pragmatiquement de considérer les virus comme des organismes, car c'est ainsi que l'on comprendra les maladies virales, et que l'on pourra agir : celles-ci, comme les maladies bactériennes ou liées à des protozoaires, « se reproduisent fidèlement à leur type » (*Ibid.*, p. 6), tout en pouvant, comme les maladies liées à d'autres microorganismes, évoluer, comme l'indiquent les registres épidémiologiques recensant des changements surprenants de virulence et de distribution concernant la grippe, la variole, la fièvre jaune et d'autres encore. Aux similarités biologiques entre virus et autres organismes vivants s'ajoutent donc des préoccupations médicales.

Mais il est intéressant de voir que Burnet considère les virus comme des organismes se reproduisant véritablement, alors même qu'il suppose que les travaux futurs montreront que la reproduction virale n'est « qu'un cas particulier de la synthèse des protéines en général » (*Ibid.*, p. 8). Autrement dit, même si la reproduction virale en venait à être décrite comme une forme de synthèse des protéines, ce que Burnet croit probable, cela ne ferait pas des virus des substances inanimées produites par la cellule. On pourrait toujours, et on devrait toujours, les considérer comme de véritables organismes.

Une telle affirmation demande à être expliquée : comment Burnet peut-il affirmer que certains organismes (les virus) auraient une « reproduction » semblable à la synthèse de protéines ? Cela ne fait-il pas logiquement des virus de simples molécules – et non des organismes ? Deux remarques permettent de mieux comprendre cette affirmation. D'une part, convaincu que le dilemme molécules de protéines / microorganismes vivants « a été généralement reconnu comme n'étant pas un véritable dilemme » (*Ibid.*, p. 8), Burnet voit dans le monde vivant une continuité qui rend possible d'appeler « microorganisme » une entité qui ne serait composée que de quelques molécules. Ceci n'est pas contradictoire pour Burnet car « organisme » n'est pas une appellation qu'il fonde sur des caractéristiques physico-chimiques ou morphologiques – alors que d'autres chercheurs le font : pour lui, un organisme est une entité qui a un certain rapport à son environnement, au sein duquel elle se reproduit, varie et survit. Il n'est donc pas absurde, de ce point de vue écologique et évolutionnaire, d'appeler une entité faite de quelques molécules de protéines⁶⁰ (donc par exemple un petit virus) un « organisme ».

Mais ce n'est pas uniquement parce qu'il adopte un point de vue écologique et évolutionnaire que Burnet peut affirmer cela. S'il considère que la « production » de protéines pourra être interprétée comme une véritable reproduction lorsqu'on en comprendra mieux les mécanismes, c'est parce que la production de protéines est considérée par Burnet comme étant une activité spécifique du vivant, donc une activité biologique et non pas physico-chimique : il n'y aurait donc rien d'incohérent à parler de reproduction de protéines.

Les travaux futurs montreront que la production de protéines, *une activité strictement biologique*, sera finalement comprise en termes de production de répliques par des entités subcellulaires essentiellement vivantes. (*Ibid.*, p. 8, je souligne)

On peut comprendre la position de Burnet de la manière suivante : Burnet considère qu'on parviendra à montrer que les virus se reproduisent à partir de virus, et

⁶⁰ Burnet fait ici très peu mention de l'acide nucléique des virus.

que ceci est un cas particulier d'un processus plus large, par lequel les protéines – dont sont en partie constitués les virus – se reproduisent à partir de protéines. Un tel processus pourra à juste titre être qualifié de « reproduction » puisqu'il s'agit là d'une activité « strictement biologique » (les protéines sont en effet caractéristiques des vivants), et puisque c'est à l'aide d'entités subcellulaires « essentiellement vivantes » que se fera cette reproduction. Sans préciser ce que seraient ces entités subcellulaires, Burnet, en les présentant comme « essentiellement vivantes », montre à nouveau que, de son point de vue, la vie n'est pas une propriété liée à l'organisation : elle est liée à certaines activités, à certaines fonctions, que celles-ci soient réalisées de manière quasi-autonome ou collectivement, comme ce pourrait être le cas ici des protéines ou des virus dont la reproduction dépendrait de ces entités subcellulaires. Est vivante une entité qui réalise certaines fonctions et activités (reproduction, variation, survie).

Ceci implique que la vie minimale n'est pas la vie cellulaire : il existe des formes de vie subcellulaires. Étonnamment, on en vient à penser que l'organisation elle-même est secondaire dans la définition que Burnet donne d'un « organisme » vivant. Cela peut sembler contre-intuitif, dans la mesure où un organisme vivant est justement défini, traditionnellement, par une certaine organisation ! Pourtant, on peut comprendre la perspective de Burnet comme identifiant la notion d'organisme aux activités (reproduction, variation, survie) résultant d'une certaine organisation, celle-ci pouvant être le fruit d'une coopération. Autrement dit, même si un virus est organisé de manière à ne pas pouvoir par lui-même se reproduire, varier et survivre, il reste un organisme car, lorsque les conditions favorables sont réunies (présence de cellules vivantes susceptibles notamment), il est capable de se reproduire, de varier et de survivre. Une telle conception du vivant est écologique au sens fort dans la mesure où c'est par l'interaction, dans le temps et dans l'espace, que les différents organismes vivants sont de véritables organismes.

En ce qui concerne la variation, et après avoir fait mention de travaux sur la variation chez les organismes complexes à reproduction sexuée ou non, Burnet fait référence à ses propres travaux sur les mutations des bactéries et des bacteriophages, dont certains ont été discutés précédemment dans ce chapitre. De l'ensemble de ces

travaux, Burnet, sans rien affirmer de définitif, déduit néanmoins qu'on peut raisonnablement formuler une « hypothèse de travail » difficile à contester.

Aussi loin qu'on peut en juger à partir d'une expérience pratique assez complète dans les domaines de la variation bactérienne et virale, et à partir d'une revue de la littérature, il semble n'y avoir aucune preuve valide contre l'hypothèse de travail [suivante] : *que les variations hérissables chez les bactéries et les virus apparaissent par un processus de mutation discontinue essentiellement similaire à la mutation génétique chez les formes [d'organismes] plus complexes et que la transformation massive d'une souche telle qu'elle est observée en pratique est le résultat d'une survie sélective et d'une prolifération d'un ou de plusieurs types mutants.* (*Ibid.*, p. 14)

Etant donné cette « continuité essentielle des processus génétiques au sein des organismes vivants », et même s'il semble difficile de distinguer, au sein par exemple des plus petits virus, entre germen et soma⁶¹, il serait absurde de considérer les virus comme étant « à part » du reste des organismes vivants.

Enfin, en ce qui concerne la survie, si Burnet commence par remarquer que les microorganismes « et les virus en particulier » (*Ibid.*, p. 16) ont des conditions de survie qui diffèrent beaucoup de celles des organismes plus complexes, notamment du fait de l'alternance dans les populations virales entre la survie d'un très petit nombre d'individus (entre deux vagues d'infection ou d'épidémie) et la survie d'un grand nombre d'individus (épidémie), il reste que le processus général – la survie – est commun aux virus et aux organismes plus complexes, et il est même possible de comparer ce cycle alternant surpopulation/destruction massive chez les virus à ce qui a lieu chez des organismes plus complexes.

Bien que l'échelle de temps et d'espace soit très différente, le processus n'est, biologiquement, pas très différent de la surpopulation périodique et de la

⁶¹ Burnet répond ici à une affirmation de Thomas Henry Huxley, selon lequel les bactéries n'auraient pas de gènes au sens de portions bien déterminées de substance héréditaire : leur organisme entier jouerait le rôle de soma et de germen. Selon Huxley, rien ne permet d'affirmer qu'il y a une véritable similarité entre les mutations chez les bactéries et les mutations chez les organismes plus complexes (Burnet 1946, p. 15 ; sur la variation et la mutation chez les bactéries et leur approche entre 1900 et 1940, voir Summers 1991).

destruction catastrophique des lemmings et d'autres petits rongeurs, ou du processus par lequel un nombre énorme de termites ailés périt pour chaque paire qui fonde une colonie. (*Ibid.*, pp. 16-17)

Au-delà d'une simple ressemblance entre des processus observables chez les virus ou chez des organismes plus complexes, il nous semble que l'auteur souligne l'importance de la *cohérence* dans l'étude du monde vivant : étudier de manière cohérente le vivant, ce serait prendre le vivant, c'est-à-dire l'ensemble des vivants, comme un tout, et donc ne pas mettre à part les virus, car cela conduirait à faire comme si cette forte ressemblance entre eux et les autres organismes n'existait pas.

En résumé, nous avons montré que Burnet décrivait les virus comme de véritables organismes vivants parce qu'il adoptait une perspective « biologique », c'est-à-dire écologique et évolutionnaire. En particulier, nous avons essayé d'expliquer pourquoi le choix d'une perspective biologique conduisait à l'affirmation selon laquelle les virus sont des organismes vivants : ce « pas » que fait Burnet entre une conception écologique et évolutionnaire des virus et une affirmation portant sur leur nature d'organisme n'est pas une inférence logique mais répond à une exigence théorique de cohérence et à une exigence pragmatique, d'action. En insistant sur la continuité, du point de vue de trois processus essentiels que sont la reproduction, la variation et la survie, entre les virus et les autres organismes vivants, Burnet affirme qu'il serait incohérent de désolidariser les virus du reste des organismes, et qu'il est nécessaire pragmatiquement, afin de pouvoir comprendre et agir sur les maladies virales, de considérer les virus comme des organismes vivants.

Nous avons ainsi établi que la définition que Burnet donne d'un organisme n'est pas une définition interne et théorique – liée à l'étude de sa composition et de son organisation : c'est bien davantage une définition externe et pragmatique, bien plus reliée à des caractéristiques évolutionnaires et écologiques qu'à des propriétés intrinsèques. Burnet ne qualifie donc pas les virus d'organismes vivants sur la base de leur organisation interne, mais sur la base de leur « vie extérieure » en tant qu'agents évolutionnaires et écologiques. En dernière instance, la raison pour laquelle Burnet affirme qu'il est nécessaire de considérer les virus comme des organismes n'est donc

pas parce qu'ils sont intrinsèquement organisés d'une manière comparable aux autres organismes – chose qu'il aurait été difficile de prouver dans les années 1940 – mais parce qu'il est nécessaire de maintenir une approche similaire des différentes maladies infectieuses ou parasitaires, quelle que soit la composition ou structure physico-chimique du parasite.

L'une des impressions majeures que l'on a en observant l'histoire épidémiologique est l'uniformité dans la diversité des importantes épidémies, peu importe le type de pathogène aujourd'hui reconnu comme responsable.

(*Ibid.*, p. 7)

Cette uniformité des maladies infectieuses rend légitime et nécessaire d'étudier l'ensemble de ces maladies comme un tout, de manière cohérente. C'est donc par cohérence et par nécessité médicale que les virus doivent être étudiés comme des organismes : des organismes vivants parmi d'autres organismes, interagissant avec eux, et capables parfois de déclencher des maladies ou des épidémies.

Une telle conception des virus comme organismes était d'ailleurs partagée par d'autres biologistes, comme le virologue anglais Christopher H. Andrewes, avec qui Burnet avait écrit l'article « Sur la nature des virus filtrables » (Burnet & Andrewes 1933 ; voir également Anderson 2004). En 1952, celui-ci souligna l'importance de l'approche ou du style de recherche dans la détermination de la nature des virus.

D'après mon expérience, ceux qui ont étudié les virus du point de vue le plus large, incluant non seulement leurs propriétés intrinsèques mais leurs réactions avec la cellule qu'ils infectent et avec l'hôte qu'ils infectent, sont plus aptes à considérer les virus comme des organismes, alors que ceux qui ont considéré les virus d'un point de vue peut-être plus restreint – les chimistes, les physiciens, les généticiens – sont plus aptes à jouer avec d'autres hypothèses » (Andrewes 1952, p. 3).

C'est pourtant, de manière générale, par un renforcement de l'approche physico-chimique et d'une certaine manière au détriment d'une approche davantage

biologique et holistique, qu'est caractérisée la recherche sur les virus dans les années 1940 et 1950 (voir les chapitres 4 et 5). En particulier, la recherche sur les phages, tout en contribuant au développement de la biologie moléculaire, a aussi été le terrain sur lequel une définition moléculaire, physico-chimique des virus pouvait être élaborée.

CONCLUSION DE CHAPITRE

Le chapitre 3, tout en présentant un certain nombre de méthodes physico-chimiques ayant permis de préciser la composition des virus, a montré qu'en l'absence d'une connaissance précise du fonctionnement biologique des virus dans les années 1930 et 1940 – en particulier de leur reproduction – les chercheurs classaient ou non les virus parmi les êtres vivants en s'appuyant, de manière plus ou moins explicite, sur des conceptions du vivant différentes. Notamment, à une conception du vivant centrée sur l'idée d'une unité vitale capable de se reproduire (de manière plus ou moins autonome) s'opposait une conception du vivant centrée sur la cellule, qui insistait sur le fait que la vie relevait avant tout de la synthèse, de l'organisation de parties permettant la reproduction et le métabolisme.

Mais au-delà de ces conceptions du vivant, nous avons montré qu'il existait également différentes « approches » du vivant. À une approche centrée sur l'individu vivant on peut opposer celle, plus holistique, centrée sur les interactions entre les vivants. Dans le premier cas, ce qui est important ce sont les *propriétés* ou *l'organisation* d'une entité donnée, alors que dans le second cas, un être est « vivant » non du fait de ses qualités ou de son organisation intrinsèque, mais du fait de ses *relations* avec le reste du monde vivant. Nous avons également montré que ces différentes conceptions et approches du vivant avaient, en plus de leur aspect « spéculatif » sur la définition du vivant et de leur résonance dans les débats sur les origines de la vie, des enjeux pratiques : affirmer que les virus sont des êtres vivants ou non, et l'affirmer d'un point de vue fonctionnel ou écologique, conduit à l'emploi non seulement de concepts différents, mais également de méthodes expérimentales, thérapeutiques et épidémiologiques différentes.

CHAPITRE 4. VIRUS ET VISION MOLECULAIRE DU VIVANT : L'EXEMPLE DU GROUPE DU PHAGE (DES ANNEES 1930 AUX ANNEES 1950)

INTRODUCTION DE CHAPITRE

Au cours des années 1930 et 1940, comme l'a montré le chapitre 3 de cette thèse, des conceptions variées de la nature des virus, en particulier de leur nature vivante ou non vivante, ou de leur nature d'organisme ou de molécule, subsistaient. La cristallisation du virus de la mosaïque du tabac par l'équipe de Stanley en 1935, et les corrections apportées par Pirie, Bawden, Bernal et Fankuchen dans les années qui suivirent directement cet évènement très médiatisé, avaient certes permis de préciser la composition chimique de certains virus : les virus de plantes en particulier, en tout cas les plus simples d'entre eux, pouvaient être pensés comme étant des nucléoprotéines. Nous avons cependant vu que ces résultats n'ont conduit à mettre d'accord les chercheurs ni sur le fait que *tous* les virus pourraient être constitués ainsi de nucléoprotéines, ni sur le fait que ces virus décrits comme des nucléoprotéines étaient, en tant que « molécules », obligatoirement « non vivants ». Ainsi, malgré ces avancées, en l'absence de connaissances précises sur le fonctionnement des virus et notamment de leur reproduction, différentes conceptions de la « vie » des virus persistaient. En outre, nous avons montré la coexistence de différentes approches de la vie : une approche de la vie centrée sur l'individu et une approche centrée sur les relations entre individus, sur le « monde » vivant plus que sur « l'individu » vivant, approches que nous avons qualifiées respectivement de « fonctionnelle » (ou « organisationnelle ») et d'« écologique ».

La période étudiée dans ce chapitre 4, allant des années 1930 aux années 1950, peut être caractérisée par un renforcement général de l'approche fonctionnelle, renforcement qui, *dans une certaine mesure*, s'effectue au détriment d'une approche

davantage biologique et holistique. Le déclin de la théorie colloïdale et l'essor de la biochimie, le développement de la génétique – notamment le passage d'une conception génétique centrée sur la protéine, considérée comme porteuse de l'information génétique (ce que certains historiens ont qualifié de « paradigme de la protéine »)¹ – à une conception génétique centrée sur l'acide nucléique (en particulier l'ADN) sont autant de changements théoriques essentiels pour comprendre les manières dont les conceptions des virus ont évolué au cours de ces décennies. En outre, les techniques, tels le microscope électronique utilisé essentiellement à partir des années 1940, la cristallographie, la diffraction à rayons X, ou encore le marquage radioactif, ont permis progressivement non seulement de visualiser les virus, mais également d'en analyser plus précisément la composition et de préciser le rôle fonctionnel des différents composants.

Ce chapitre examine l'évolution des débats sur la nature des virus et leur place dans le monde vivant dans le contexte de l'essor et du développement de ce qu'on appellera par la suite la « biologie moléculaire », à laquelle peuvent être rattachés un ensemble de techniques, de méthodes, de styles de recherche et de concepts, souvent nouveaux, ainsi qu'une certaine réorganisation sociale de la recherche. Mais la biologie moléculaire est aussi souvent associée à l'émergence d'une nouvelle vision du vivant, une « vision moléculaire » du vivant. En 1949, Warren Weaver, Directeur du programme de sciences naturelles à la Fondation Rockefeller et auteur de l'expression « biologie moléculaire », déclarait que le 20^e siècle pourrait être caractérisé notamment comme celui de « la compréhension de la vie » (*in* Olby 1994, p. 22). La biologie moléculaire a-t-elle percé les secrets du vivant ?

En analysant les conceptions des virus et du vivant au sein du « Groupe du Phage », groupe dont les recherches sont souvent associées au développement de la biologie moléculaire, ce chapitre cherche ainsi à traiter plusieurs questions :

- Peut-on parler d'une « vision moléculaire » du vivant, et si oui, qu'est-ce qui caractérise une telle conception du vivant ?

¹ Olby 1994, section II ; Kay 1993, p. 5

- Comment la vie et les virus ont-ils été pensés et étudiés par le Groupe du Phage ? Ces recherches illustrent-elles la naissance d'une vision moléculaire du vivant et son impact sur la manière de concevoir les virus et leur place dans le monde vivant ?

La première section présente la biologie moléculaire en cherchant à déterminer ce qu'on peut entendre par « vision moléculaire du vivant » (4.1). Dans la seconde section, nous examinons comment, du milieu des années 1930 aux années 1950, les virus ont été construits par le Groupe du Phage, théoriquement et expérimentalement, comme objets d'étude de « l'énigme de la vie » (hérédité, génétique, réplication), pour reprendre les mots de Max Delbrück, l'un des fondateurs du Groupe du Phage. Notre objectif est de montrer l'impact de ces travaux sur la conception de la vie, la connaissance des virus et la manière de les concevoir au sein du vivant, et de déterminer si l'on peut parler d'une « vision moléculaire » du vivant dans ce contexte (4.2).

Plan du chapitre

4.1. Biologie moléculaire et vision du monde vivant : une « vision moléculaire » du vivant ?

4.1.1. La « vision moléculaire du vivant » : l'analyse de Michel Morange

4.1.2. La « vision moléculaire de la vie » : l'analyse de Lily Kay

4. 2. Le Groupe du Phage : percer les mystères de « la vie » par l'étude des virus de bactéries

4.2.1. Repenser le rapport entre la physique et la biologie : la vie vue par Niels Bohr au début des années 1930

4.2.2. Approche d'un problème « fondamental » de la biologie par Max Delbrück dans les années 1930 et « simplicité » des phages

4.2.3. Les phages comme modèles et le problème de leur nature

4.2.4. L'indépendance des phages : modification progressive d'un présupposé essentiel du Groupe du Phage

4.2.5. De la reproduction à la réplication

4.2.6. Des phages aux virus en général : problème de l'autonomie des virus et visions (moléculaires ?) du vivant au sein du Groupe du Phage

4.1. BIOLOGIE MOLECULAIRE ET VISION DU MONDE VIVANT : UNE « VISION MOLECULAIRE » DU VIVANT ?

L'expression « biologie moléculaire », forgée en 1938 par Warren Weaver, directeur du Programme de sciences naturelles à l'Institut Rockefeller (Weaver 1970, pp. 591-592), est ambiguë pour au moins deux raisons. La première tient au fait que l'adjectif « moléculaire » renvoie naturellement au nom « molécule », et laisse penser que la biologie moléculaire est l'étude des molécules (biologiques, c'est-à-dire présentes au sein des organismes vivants). Cependant, comme le note le biologiste et historien des sciences Michel Morange,

la biologie moléculaire n'est pas la description du vivant en termes de molécules. Si tel était le cas, il faudrait y inclure non seulement la biochimie, mais aussi tous les travaux réalisés au 19e siècle, tant en chimie qu'en physiologie, qui ont permis de caractériser les molécules du vivant. Avec une définition aussi extensive, Pasteur lui-même serait un biologiste moléculaire ! (Morange 2003, p. 5).

La deuxième raison tient à l'emploi courant et massif qui a été fait, et est encore fait de cette expression. De nombreuses recherches relèvent de la « biologie moléculaire », ou sont du moins qualifiées ainsi. Dans un texte de 1966, le biologiste André Lwoff s'amuse d'ailleurs de la quasi omniprésence dans les années 1960 de l'adjectif « moléculaire », adjectif qu'il qualifie d' « appellation magique » (Lwoff 1966, p. 91 ; voir aussi Kay 1993, p. 4 et note 3).

Qu'est-ce que la biologie moléculaire ? L'objectif ici n'est pas de discuter le nom et le statut de la biologie moléculaire (en particulier son statut « révolutionnaire »), étude qui a notamment été faite par Richard Olby dans un chapitre intitulé « La Révolution Moléculaire en Biologie » (Olby 1990, pp. 503-520 ; voir également Weaver 1970, Kay 1993). On cherchera davantage ici à comprendre à quoi renvoie le terme « biologie moléculaire », avant de préciser comment celle-ci a pu transformer la manière de concevoir – et d'agir sur – le vivant.

Dans son ouvrage paru en 1979², Horace Freeland Judson présente la biologie moléculaire comme une « révolution » en biologie, comparable à celle ayant eu lieu en physique au début du 20^e siècle et ayant abouti à la mécanique quantique et à la théorie de la relativité. Cette révolution en biologie, dont les débuts remontent pour l'auteur aux années 1930 et qui se conclut – sans se « finir » – vers 1970, est centrée autour de l'étude des grandes molécules au sein de la cellule, et emprunte à la fois à la biochimie, la génétique et la bactériologie tout en s'appuyant notamment sur la technique de la cristallographie à rayons X (Judson 1996, pp. 10-12).³ Mais en outre, Judson caractérise la biologie moléculaire par le fait qu'entre les années 1930 et 1970, « un aperçu, quoique préliminaire, de la nature de la vie » a été dessiné (Judson 1996, p. 10).

Cet « aperçu, quoique préliminaire, de la nature de la vie » pourrait correspondre à ce que Richard Olby décrit comme une compréhension physique et chimique du gène (Olby 1994, p. 10). Dans son ouvrage consacré au « chemin » ayant mené à la découverte et à la compréhension du modèle de la double hélice d'ADN par James Watson et Francis Crick en 1953⁴, l'une des découvertes les plus célèbres de la biologie moléculaire, Olby présente la biologie moléculaire en ces termes. Elle désigne « tout le

² L'auteur présente son ouvrage comme une histoire des principales découvertes de la biologie moléculaire, de « la manière dont elles en sont venues à être faites, et de leurs auteurs » (Judson 1996, p. 10). Comme le précise encore l'auteur, la méthode employée est de partir « des voix des scientifiques eux-mêmes » (*Ibid.*, pp. 11-12).

³ Judson fait en outre du développement du concept de « spécificité » un aspect central de la révolution de la biologie moléculaire. Si ce concept existait avant la biologie moléculaire – l'idée de « spécificité de reconnaissance » comme propriétés des molécules du vivant est formulée pour la première fois par Emil Fischer en 1890 qui prend notamment l'image de la clé et de la serrure (Morange 2003, p. 20) – c'est la biologie moléculaire qui donna à ce concept, selon Judson, un véritable sens. Étudié et développé notamment par Karl Landsteiner et par Linus Pauling, le concept de spécificité est devenu « stéréospécificité, complémentarité de structure, ensemble de liaisons faibles » (Morange 2003, p. 22). Michel Morange, dans son *Histoire de la biologie moléculaire*, souligne notamment le rôle de Pauling dans la compréhension de la structure spatiale des molécules et la distinction entre liaisons fortes et liaisons faibles, permise grâce à l'adaptation des concepts de la mécanique quantique à l'étude des molécules. « Linus Pauling joua donc un rôle essentiel dans la réduction des propriétés de spécificité du vivant à la physique et à la chimie. Les notions de liaisons faibles, de complémentarité de structure, sont encore aujourd'hui fondamentales pour comprendre les interactions entre macromolécules. Ce sont les principes sur lesquels reposent la structure et le fonctionnement du vivant » (Morange 2003, p. 23).

⁴ Les deux articles associés à cette découverte (Watson & Crick 1953a ; Watson & Crick 1953b) sont étudiés et discutés par plusieurs historiens (voir notamment Morange 2003, pp. 137-145 ; Judson 1996 ; Olby 1994).

mouvement intellectuel et institutionnel en biologie expérimentale qui a conduit à une compréhension physique et chimique du gène » (Olby 1994, p. 10).⁵

Olby découpe l'histoire de cette compréhension en deux grandes phases. La première phase débute avec le concept de longues chaînes de macromolécules.⁶ Cette première phase est également dominée par ce que l'auteur appelle la « théorie 'nucléoprotéine' du gène » ou « la version 'protéine' du dogme central » (*Ibid.*, p. 25). Autrement dit, « ses axiomes centraux étaient que le gène pouvait être décrit en termes moléculaires et que toute l'information dérivait de la protéine » (*Ibid.*, p. 26). C'est sur ce point précisément que l'auteur a construit sa distinction entre les deux phases. En effet, la deuxième phase, qui débute en 1950, est caractérisée par l'idée que la plus grande partie, sinon toute l'information, provient de l'acide nucléique, une conviction appuyée notamment « par la disponibilité d'ADN plus amplement polymérisé, et de meilleures méthodes pour interpréter les données obtenues par rayons X » (*Ibid.*, p. 26).

La biologie moléculaire aurait ainsi construit, au niveau théorique et expérimental, une « vision moléculaire » du vivant au sens où elle aurait permis la compréhension au niveau physico-chimique de la nature (composition, structure) et du fonctionnement des macromolécules biologiques, à savoir l'ADN d'une part (sa répllication et son rôle dans la synthèse des protéines) et les protéines d'autres part. Cependant, il semble que la biologie moléculaire ne soit pas simplement présentée comme ayant permis de décrire *un aspect* du vivant : elle aurait plutôt permis de comprendre *le* vivant. Judson parle en effet d'un aperçu de « la *nature* de la vie ». Quant à Olby, il cite – sans cependant, il est vrai, obligatoirement souscrire au contenu de la citation – au début

⁵ Cette définition, potentiellement très inclusive, est à replacer dans le cadre de son ouvrage qui retrace en cinq sections – allant des débats entre théorie colloïdale et théorie des macromolécules (I) à la double hélice (V), en passant par les hypothèses sur la nature et la fonction des acides nucléiques (II), la transformation bactérienne (III) et le rôle des physiciens (IV) – la manière dont a été construite une compréhension physico-chimique des gènes.

⁶ En un sens, Olby place ainsi les racines de la biologie moléculaire dans le concept de « polymère » construit par le chimiste August Kékulé, qui a pour base l'idée de « séquence » : les atomes, dans une molécule, ne seraient pas reliés tous à un seul, ou tous à tous, mais un par un, d'où l'idée de séquence et de chaîne (Olby 1994, p. 33). Cependant, pour que l'idée de macromolécules s'impose, elle devra notamment affronter les partisans de la théorie colloïdale (Olby 1994, section I ; voir également le chapitre 2 de cette thèse).

de son Introduction Warren Weaver qui décrivait en 1949 le 20^e siècle, du point de vue de la biologie, comme le siècle de la « compréhension de *la vie* » (cité par Olby 1994, p. 22, je souligne).

La biologie moléculaire est donc parfois présentée, par certains historiens ou par certains scientifiques eux-mêmes comme permettant de comprendre l'essence de la vie, sa nature, ce qu'elle a de plus fondamental (voir par exemple l'analyse critique de Michel Morange ; Morange 2003, pp. 215-216 ; Morange 2005a, en particulier pp. 45-48). Quelle est donc plus précisément cette vision moléculaire du vivant, et qu'affirment-elle sur ce qu'est le vivant, fondamentalement ? N'est-elle qu'une certaine façon de comprendre et d'agir sur le vivant, ou est-elle « la » représentation par excellence du vivant ? Quel est le rapport de cette « vision moléculaire » du vivant à d'autres manières de se représenter la vie ? Pour préciser cela, nous nous appuyons ici sur deux historiens qui emploient l'expression « vision moléculaire du vivant » (Kay 1993 ; Morange 2003, p. 8, note 8).

4.1.1. La « vision moléculaire du vivant » : l'analyse de Michel Morange

Dans son ouvrage paru en 2003, le biologiste et historien de la biologie Michel Morange présente la biologie moléculaire comme le fruit du rapprochement entre la biochimie, discipline centrée sur l'étude des mécanismes de transformation des molécules à l'intérieur des êtres vivants et sur l'étude des voies métaboliques centrales⁷, et la génétique, discipline centrée sur l'étude des lois de l'hérédité et sur l'étude du gène.⁸ Selon l'auteur, l'histoire de la biologie moléculaire peut être analysée

⁷ La biochimie prend ainsi, au début du 20^e siècle et avec l'expérience fondatrice de Eduard Büchner en 1897, le relais de la chimie physiologique (Morange 2003, pp. 17-22).

⁸ L'histoire des débuts de la génétique est généralement associée aux lois de Mendel et à leur redécouverte, puis au rapprochement de la génétique avec la théorie de l'évolution, rapprochement qui devait conduire à la « synthèse moderne ». Mais comme le note Morange, un certain nombre de circonstances (isolement disciplinaire et aspect abstrait des recherches sur le gène) ont fait que les travaux des généticiens restaient éloignés de la question de la nature chimique des gènes, et de leur mécanisme d'action (Morange 2003, pp. 23-30). L'étude des gènes au niveau physico-chimique, et pas seulement opérationnel, est ainsi l'un des traits de la biologie moléculaire, ou de la génétique telle qu'elle s'est développée dans le cadre de la biologie moléculaire.

en deux périodes. La première, des années 1940 aux années 1960 correspond à l'élaboration des nouveaux outils conceptuels d'analyse du vivant, alors que la seconde période, datée avec prudence de 1972 à 1980 a vu la maîtrise opératoire découlant de ces outils.⁹

Mais Morange insiste sur l'aspect *opératoire* de la biologie moléculaire, qui a donné naissance au génie génétique dans les années 1970.

Ne pas inclure l'histoire du génie génétique dans celle de la biologie moléculaire est sans doute une solution de facilité. Mais cette séparation contribue à faire de la biologie moléculaire une science 'théorique'. Elle occulte le fait que la vision moléculaire du vivant qui se met en place dans les années 1940 à 1960 est, *par sa nature même*, opératoire, appliquée. (Morange 2003, note 8, p. 8)

Ce qui caractérise la « vision moléculaire du vivant », c'est donc une compréhension au niveau physico-chimique des macromolécules et des mécanismes de réplication, puis de transcription après la découverte de l'ARN messager en 1960, soit trois ans après la description du modèle de la double hélice (Morange 2003, chapitre 13, en particulier pp. 184-187, et enfin de synthèse qui leur sont associés. La vision moléculaire du vivant est également indissociable de *l'intervention* sur ces entités et processus, intervention qui permettra par exemple de manipuler et de modifier l'ADN de manière directe (par micro-injection par exemple) ou indirecte (à l'aide de vecteurs), donc de modifier des organismes vivants.

Enfin, cette vision moléculaire du vivant est aussi, au-delà des macromolécules, une façon de se représenter la « logique » du vivant, pour reprendre les mots de François Jacob, biologiste moléculaire ayant écrit, dans son ouvrage *La Logique du vivant* paru en 1970, une histoire de la biologie moléculaire (Jacob 1970). En d'autres termes, la biologie moléculaire conduisit progressivement à comprendre le fonctionnement du vivant en termes de code, de programme et d'information. En ce sens, « la biologie

⁹ « La fin de l'histoire est plus difficile à cerner. Nous vivons encore sous le 'paradigme' moléculaire, et les biologistes travaillent aujourd'hui dans les cadres conceptuels mis en place il y a plus de trente ans » (Morange 2003, pp 6-7). C'est l'une des raisons pour lesquelles Morange inclut la découverte de la PCR (Polymerase Chain Reaction) en 1983 dans son histoire de la biologie moléculaire (Morange 2003, pp. 304-319).

moléculaire n'est [...] pas une nouvelle discipline *stricto-sensu*, mais plutôt une nouvelle manière de percevoir le vivant comme réservoir et transmetteur d'information » (Morange 2003, p. 6 ; Olby 1990).

Or Morange montre que cette vision moléculaire du vivant, à la fois conceptuelle et opératoire, à la fois physico-chimique et logique, était souvent associée, chez les scientifiques à partir des années 1960 et 1970 notamment, à une « impression d'achèvement », c'est-à-dire au sentiment que le vivant avait été compris dans ce qu'il avait d'essentiel.

Les biologistes moléculaires étaient convaincus que tous les mystères des êtres vivants n'avaient pas été encore percés. Mais les connaissances déjà acquises sur les mécanismes moléculaires fondamentaux semblaient suffisantes pour imaginer comment les problèmes en suspens (morphogénèse, origine de la vie) devaient être abordés. Cette impression d'achèvement est plus ou moins partagée par l'ensemble des biologistes moléculaires. (Morange 2003, p. 215).¹⁰

La biologie moléculaire était donc parfois vue comme permettant de découvrir les mécanismes « fondamentaux » du vivant.

Le biologiste Jacques Monod, cité par Morange (2003, p. 216) illustre la place de « fondement » qui a pu être donnée aux découvertes de la biologie moléculaire.

La théorie du code génétique constitue la base fondamentale de la biologie. Ce qui ne signifie pas, bien entendu, que les structures et fonctions complexes des organismes puissent être déduites de la théorie, ni même qu'elles soient toujours analysables directement à l'échelon moléculaire (on ne peut ni prédire, ni résoudre toute la chimie à l'aide de la théorie quantique qui en constitue cependant, nul n'en doute, la base universelle). Mais si la théorie du code ne peut aujourd'hui (et sans doute ne pourra jamais) prédire et résoudre toute la biosphère, elle constitue dès maintenant une théorie générale des systèmes vivants. (Monod 1970, p. 12)

¹⁰ L'auteur renvoie ici notamment à l'ouvrage de Gunther Stent paru en 1969, *The Coming of the Golden Age* (Stent 1969).

Selon Morange, le fait que cette vision moléculaire du vivant ait été associée à un sentiment d'achèvement fondé sur l'idée que la compréhension moléculaire du vivant constituait « la » base fondamentale de la biologie a naturellement conduit à une « phase dogmatique » dans les années 1960 et 1970. Autrement dit, « une telle conviction que l'essentiel a été trouvé, que les grands principes sont connus » (Morange 2003, p. 217) semble avoir conduit à une forme d'enfermement et de rejet de toute remise en cause, même partielle. L'auteur prend notamment l'exemple de la résistance qu'a rencontré l'hypothèse, formulée en 1962 par Howard Temin, de l'existence d'une enzyme permettant de copier l'ARN en ADN, ce qui, d'un certain point de vue, pouvait remettre en question ce que Crick appela en 1957, de manière maladroite¹¹, le « dogme central » (Crick 1958).¹² Ce « dogme » ou plutôt principe prit sa forme « définitive » en 1960 lors de la découverte de l'ARN messager (Morange 2003, pp. 180-193). Il affirmait que l'ADN était copié en ARN, puis l'ARN était lui-même transcrit en protéines. L'hypothèse de Temin supposait que l'inverse était possible : l'ARN pourrait être copié en ADN.

Cette hypothèse a été formulée dans le cadre des travaux de Temin sur les rétrovirus, virus à ARN. Or ces virus sont potentiellement cancérogènes (virus « oncogènes ») à l'instar de certains petits virus à ADN (comme SV40, le virus du polyome ou encore les adénovirus). Les travaux visant à préciser le rôle de ces petits virus oncogènes à ADN dans la cancérogenèse avaient montré que le génome – donc ici l'ADN – de ces virus était capable de s'intégrer au génome des cellules, intégration qui rendait possible la transformation de cellules normales en cellules cancéreuses. Ce mécanisme d'« intégration-transformation » avait justement été proposé également par Temin, mais cette fois pour les rétrovirus. Or, étant donné que ces virus ont un génome fait d'ARN, il fallait supposer, pour que cet ARN puisse s'intégrer à l'ADN des

¹¹ Morange précise que, « pour sa défense, Crick avoua qu'il ignorait le sens théologique du mot dogme, et qu'il avait confondu ce terme avec le mot axiome » (Morange 2003, p. 218).

¹² « Après la découverte de l'ARN messager, le dogme central pris sa forme définitive : l'ADN était copié en ARN qui lui-même était traduit en protéines. Le passage ARN → ADN fut éliminé des schémas, sans que cette suppression soit réellement justifiée, peut-être par souci de simplicité. / Mais le poids des schémas est tel, en science en général, et en biologie moléculaire en particulier, que le passage de l'ARN à l'ADN fut très vite considéré comme impossible. Or, les expériences poursuivies sur les rétrovirus par Howard Temin allaient nécessiter la remise en cause de ce dogme » (Morange 2003, p. 219).

cellules, qu'il existait un (ou plusieurs) mécanisme(s) de copie de l'ARN en ADN. Il devait donc exister une enzyme capable de convertir l'ARN en ADN, sans quoi l'explication du rôle des rétrovirus dans la cancérogenèse devenait difficile à expliquer. Or cette hypothèse, qui « inversait » le chemin énoncé par le dogme central, n'a été acceptée que huit ans plus tard, en 1970.

L'isolement, par Howard Temin et un autre groupe de chercheurs dirigé par David Baltimore, d'une enzyme associée à la particule virale, capable de convertir l'ARN en ADN et appelée pour cette raison « transcriptase inverse », convainquit enfin la communauté scientifique. Nul doute que cette découverte n'ait été rendue plus difficile par le dogmatisme régnant alors en biologie moléculaire et par la conviction que les résultats déjà acquis étaient des vérités établies. (Morange 2003, pp. 220-221 ; Temin & Mizutani 1970 ; Baltimore 1970).

On pourrait souligner, comme le fait d'ailleurs Morange, que la résistance à une hypothèse qui semble modifier un principe établi – que celui-ci ait été établi récemment ou de longue date – est un phénomène courant dans les sciences. Cela constitue d'ailleurs l'un des aspects de ce que le philosophe des sciences Gaston Bachelard a appelé un « obstacle épistémologique » (Bachelard 1972).¹³ Cependant, l'exemple choisi par Morange illustre bien la manière dont la vision moléculaire a pu conduire à une forme particulière de dogmatisme, puisqu'on observe un rejet de toute modification des acquis, *même lorsque cette modification n'entraîne aucune contradiction avec les « principes » formulés par la biologie moléculaire*. Affirmer que l'ADN « peut » être transcrit en ARN n'implique en effet aucunement que le passage de l'ARN à l'ADN soit impossible. Le cas étudié ici n'est donc pas celui d'une hypothèse qui pourrait *contredire* un principe établi, mais celui d'une hypothèse qui pourrait

¹³ Le philosophe Gaston Bachelard, se proposant de faire une « psychanalyse » de la connaissance, en particulier de la connaissance scientifique, met en évidence les résistances psychologiques qui accompagnent la construction d'un savoir (et la déconstruction des savoirs ou croyances qui le précèdent). « Face au réel, ce qu'on croit savoir clairement offusque ce qu'on devrait savoir. Quand il se présente à la culture scientifique, l'esprit n'est jamais jeune. Il est même très vieux, car il a l'âge de ses préjugés. Accéder à la science, c'est, spirituellement, rajeunir, c'est accepter une mutation brusque qui doit contredire un passé » (Bachelard 1972, p. 14). Morange souligne quant à lui le « poids des schémas [...] en science en général, et en biologie moléculaire en particulier » (Morange 2003, p. 219), ayant conduit à un refus de modifier le dogme central : ADN → ARN → protéine.

simplement le *modifier* ou le *compléter*. C'est pour cette raison qu'une telle résistance est en effet surprenante. Comment, dans ces conditions, la vision moléculaire du vivant pouvait-elle s'articuler à d'autres visions du vivant étant donné qu'elle pouvait donner lieu à un certain dogmatisme ?

4.1.2. La « vision moléculaire de la vie » : l'analyse de Lily Kay

Cette question est l'une de celles posées par l'historienne et biologiste Lily E. Kay dans son ouvrage intitulé *La Vision Moléculaire de la vie* (1993). Avant d'en venir à l'étude de cette question, il est important de préciser que l'histoire que fait Kay de la biologie moléculaire n'est qu'une histoire possible parmi d'autres, point que souligne l'auteure (Kay 1993, p. 19), et que cette histoire est orientée de manière spécifique, afin de combler une lacune dans les histoires existantes (en 1993) de la biologie moléculaire.

Peu de choses ont été dites concernant les prémisses culturelles et idéologiques sous-jacentes ou les forces historiques sous-tendant le développement d'un cadre moléculaire pour l'étude des phénomènes animés. (Kay 1993, p. 8)

Kay essaie de combler cette lacune en se concentrant sur l'étude du programme de biologie moléculaire au sein de l'agenda de recherche « La Science de l'Homme » (« Science of Man ») de la Fondation Rockefeller, programme lancé en 1933.

Du point de vue choisi par l'auteure, la biologie moléculaire est donc avant tout un « programme » (*Ibid.*, p. 4) qui contribua amplement à l'émergence d'une nouvelle biologie.

Au cours des années 1930, une nouvelle biologie apparut, biologie qui allait conférer aux scientifiques, à la fin des années 1950, un pouvoir sans précédent sur la vie. Ces trois décennies culminèrent avec l'élucidation du mécanisme d'autoréplication de l'ADN et une explication de son action en termes de codage d'information, représentations qui posèrent les fondements cognitifs du génie génétique. Les scientifiques pourraient désormais manipuler les gènes au niveau

le plus fondamental, et essayer de contrôler le cours de l'évolution biologique et sociale ; ils pouvaient prétendre [connaître] le « secret de la vie. » (*Ibid.*, p. 3).

L'emploi de l'adjectif « social » ici peut à première vue paraître surprenant. En quoi la biologie moléculaire serait-elle liée à un objectif de contrôle social, de contrôle de « l'évolution sociale » ? L'utilisation de cet adjectif par l'auteure renvoie aux « prémisses culturelles et idéologiques sous-jacentes » au développement de la biologie moléculaire, prémisses que l'auteure cherche à mettre en évidence. Selon Kay, on ne peut dissocier l'agenda de recherche de la Fondation Rockefeller, et le programme de biologie moléculaire qui lui est associé, d'un objectif de contrôle de l'être humain.

La motivation derrière l'investissement énorme dans le nouvel agenda était de développer les sciences humaines comme un cadre complet, explicatif et appliqué, de contrôle social fondé sur les sciences naturelles, médicales et sociales. [...] Le soutien envers les sciences de la vie doit être compris dans le cadre plus large de cet investissement dans les sciences humaines. Au sein de cet agenda, la nouvelle biologie (originellement nommée 'psychobiologie') a été construite sur le socle des sciences physiques afin d'expliquer et finalement de contrôler, de manière rigoureuse, les mécanismes fondamentaux gouvernant le comportement humain, avec une insistance particulière sur l'hérédité. (*Ibid.*, p. 8)

La biologie moléculaire, tout du moins dans le cadre et le rayon d'action de la Fondation Rockefeller des années 1930 aux années 1950, serait donc non seulement la mise en place d'un pouvoir sur la vie, mais en particulier sur un être vivant : l'humain.¹⁴

¹⁴ L'objectif de ce chapitre n'étant pas de discuter les aspects sociaux, culturels et politiques de la biologie moléculaire, nous renvoyons à l'ouvrage de Kay pour la démonstration de cet argument alliant biologie moléculaire et contrôle social, et en particulier le lien avec une certaine forme d'eugénisme (Kay 1993, p. 9). Cependant, notre étude portant sur la manière dont les scientifiques ont transformé la vision du vivant – et en particulier *leur* vision du vivant – on peut légitimement se demander dans quelle mesure cet objectif de contrôle social était partagé par les scientifiques eux-mêmes. On peut supposer que cet objectif n'était sans doute pas présent à l'esprit de tous les scientifiques s'attelant à comprendre les mécanismes moléculaires du vivant. Cependant, Kay se propose de montrer que l'interaction entre « les buts sociaux du secteur privé » (au niveau individuel et collectif) d'une part et les objectifs de recherche des scientifiques d'autre part est plus complexe, et relève d'un processus nuancé de « formation de consensus » autour d'une « hégémonie culturelle », concept que Kay emprunte à Antonio Gramsci (Kay 1993, pp. 9-10 ; sur Antonio Gramsci, voir la note 13, p. 10).

Mais à côté de, et en deça de cet aspect social, la biologie moléculaire est avant tout une « nouvelle » biologie qui aurait permis aux scientifiques de prétendre accéder au « secret de la vie ». Le programme que constitue la biologie moléculaire est présenté par l’auteure sous forme d’une liste de critères qui, pris ensemble, font de la biologie moléculaire une « nouvelle » biologie (Kay 1993, pp. 4-5 ; ces critères, accompagnés de notre analyse, sont rassemblés dans la **table 1**).

	Critères permettant de mieux saisir le sens de « biologie moléculaire » et la nouveauté qu’elle représente	Commentaires
Critère n°1	La nouvelle biologie souligne l’ <i>unité</i> des phénomènes communs à <i>tous</i> les organismes plutôt que leur diversité. Exemple : étude de la reproduction comme un phénomène général, peu importe qu’il s’agisse d’un mammifère ou d’une bactérie.	La biologie moléculaire ne fait ici qu’accentuer un mouvement qui remonte au 19 ^e siècle, et qui a d’ailleurs permis à la « biologie » de devenir le nom d’une science de « tous » les vivants (Gayon 2014, pp. 15-16). Selon le philosophe et historien de la biologie Jean Gayon, la biologie comme science se structure notamment autour de trois grandes théories : la théorie cellulaire, la théorie de l’évolution, et l’ensemble formé par la biochimie, la génétique et la biologie moléculaire (Gayon 2008 & 2014).

Autrement dit, on peut très bien affirmer qu’il existe une interaction entre les buts du secteur privé et les buts des scientifiques travaillant sur le vivant, sans pour autant que cette affirmation implique une participation pleinement active et totalement consciente des scientifiques aux objectifs du secteur privé, ou une forme de complot, de manipulation des uns par les autres, ou encore de contrôle du bas (les scientifiques) par le haut (le secteur privé, la classe politique).

- Critère n°2 Si l'objectif est l'étude de ce qui est commun à tous les êtres vivants, il est plus facile de procéder en étudiant les systèmes les plus *simples*. « La nouvelle biologie employa donc de plus en plus des systèmes biologiques simples – en premier lieu les bactéries et les virus – [...] (c'est le raisonnement qui conduit au fameux dicton de Jacques Monod selon lequel ce qui est vrai pour la bactérie est vrai pour l'éléphant) » (Kay 1993, pp. 4-5)
- L'emploi de « microbes » modèles en biologie moléculaire a été notamment étudié par Rowland Davis (2003). On peut mentionner ici les difficultés que rencontreront les biologistes moléculaires lorsque, à partir des années 1960, certains se lanceront dans l'étude moléculaire d'organismes vivants plus complexes (sur la « molécularisation du vivant » et les dérives réductionnistes qu'elle a pu occasionner, voir Morange 2003, pp. 231-237).
- Critère n°3 En dissociant l'étude des processus vitaux d'un organisme particulier, la biologie moléculaire se caractérise également par un éloignement de la « complexité » du vivant : interactions, propriétés émergentes, temps (développement et évolution).
- « [La biologie moléculaire] prit ses distances avec les propriétés émergentes, les processus d'interactions au sein des organismes supérieurs et entre les organismes et leur environnement, plaçant ainsi hors du discours biologique un large panel de phénomènes généralement inclus dans le terme 'vie'. En même temps, cette approche physico-chimique contournait les explications historiques en biologie, et la compréhension développementale et évolutionnaire des processus vitaux – la flèche du
- D'autres historiens ont noté l'éloignement des biologistes moléculaires par rapport à la complexité du vivant (voir par exemple Morange 2003, p. 230), fait également remarqué – et critiqué – par certains biologistes, comme nous le verrons dans ce chapitre. Cependant, l'idée que la biologie moléculaire n'aurait eu d'attention que pour les mécanismes causaux allant du bas vers le haut a été critiquée (voir par exemple Davis 2003).

temps. La nouvelle biologie, de manière générale, ne reconnaissait que les mécanismes causaux vers le haut, ignorant le rôle explicatif de la causalité vers le bas » (Kay 1993, p. 5)

Critère n°4 La biologie moléculaire innove également par son *aspect interdisciplinaire motivé par un programme à grande échelle.*

Critère n°5 La biologie moléculaire se focalisait sur l'étude des macromolécules du vivant. Kay rappelle la place privilégiée des protéines au sein de cette étude, et fait du « paradigme de la protéine » décrit par Olby l'un des aspects propres de la biologie moléculaire.

Critère n°6 « La biologie moléculaire définissait ainsi le locus des phénomènes vitaux principalement au sein de la région infra-microscopique située entre 10^{-6} and 10^{-7} cm. Le fait que cette région soit le principal domaine fonctionnel de la nouvelle biologie a eu des conséquences importantes sur la forme et le contenu de la recherche » (Kay 1993, p. 5)

Critère n°7 Cette région infra-microscopique nécessitait un appareillage technique qui est devenu caractéristique de la biologie moléculaire (notamment le microscope électronique, l'ultracentrifugeuse, l'électrophorèse, ...)

Critère n°8 L'aspect interdisciplinaire des problèmes étudiés, ainsi que les difficultés matérielles (place, coût) associé à un appareillage spécifique ont

façonné l'organisation sociale
(valorisation de la coopération) de la
recherche.

Table 1. Tableau présentant les critères conférant à la biologie moléculaire sa spécificité et sa nouveauté, d'après l'historienne et biologiste Lily E. Kay (1993, pp. 4-5)

Les trois premiers critères sont d'un intérêt spécifique pour ce chapitre. La vision moléculaire associe *unification* du vivant, focalisation sur des êtres vivants *simples*, et mise à distance d'un ensemble de phénomènes biologiques que l'on peut qualifier de « complexes ». En particulier, ce troisième critère permet de comprendre comment, dans une certaine mesure, la vision moléculaire du vivant pouvait apparaître comme fondamentale, essentielle, voire exclusive. Les phénomènes complexes, qu'il s'agisse d'interactions au niveau cellulaire ou au niveau environnemental, ou qu'il s'agisse de la prise en compte de la temporalité propre au vivant (son développement, son évolution) étaient mis à distance, soit parce qu'ils étaient considérés comme « moins essentiels » à la vie (infériorité *ontologique*), soit parce qu'on pouvait concevoir que leur compréhension découlerait, en partie du moins, de la compréhension du niveau considéré comme le plus fondamental et élémentaire du vivant, le niveau moléculaire (infériorité *épistémologique*).

Mais la question se pose de savoir si l'on peut légitimement affirmer que le niveau moléculaire est « plus fondamental » que les autres, ou, comme l'écrit Kay, « si la vie est moléculaire ou si c'est seulement la vision qui est moléculaire » (Kay 1993, p. 16). De la réponse à cette question dépend la réponse à une autre question : celle des rapports entre la vision moléculaire du vivant et d'autres visions du vivant. Ce sont précisément ces questions qui sont sous-entendues dans le titre de l'ouvrage de Kay.

En étudiant les macromolécules, étudions-nous des attributs particulièrement importants de la vie, ou seulement une représentation moléculaire de la vie, une représentation possible, parmi beaucoup d'autres, de la nature animée ? Pour le formuler différemment, le titre de ce livre examine la tension épistémologique entre des revendications de savoir variées, en compétition pour l'appropriation du

‘secret de la vie’, interprétations qui, en retour, donne naissance à des prescriptions sociales et médicales divergentes. (*Ibid.*, p. 16).

Kay fournit, en réponse à ce questionnement, une analyse que l’on peut découper en deux temps, l’un pouvant être considéré comme une réponse historique et philosophique à la question « la vie est-elle essentiellement moléculaire ? » tandis que le second temps de l’analyse propose, pour expliquer cette revendication de la biologie moléculaire à accéder au secret de la vie, à son niveau le plus essentiel et fondamental, une explication sociologique.¹⁵

Dans un premier temps, Kay remarque que la réponse à la question « la vie est-elle essentiellement moléculaire ? » relève de « la question, actuellement démodée, ‘Qu’est-ce que la vie ?’ – une recherche vieille de plusieurs siècles qui, bien qu’elle ne soit en rien une faillite intellectuelle [*although by no means intellectually bankrupt*], s’est avérée être un défi trop difficile pour les philosophes, et est déclarée improductive par la plupart de ceux qui pratiquent les sciences de la vie » (*Ibid.*, p. 16). Kay, loin de considérer cette question comme impossible ou comme inutile, part de l’idée « qu’il existe de ‘multiples réalités’ biologiques au sein desquelles la vie est expliquée de manière systématique » (*Ibid.*, p. 16). Cette affirmation est à la fois, en un sens fort, une revendication de l’auteure en faveur d’un pluralisme ontologique et épistémologique (il existe différentes « réalités biologiques », auxquelles correspondent différentes représentations ou visions de la vie) ; et, en un sens moins fort, un simple constat historique.

Les écoles variées en matière de recherche dans les sciences de la vie ont, au cours de périodes historiques différentes ou identiques, privilégié différentes représentations scientifiques de la vie ; le terme représentations renvoyant à la totalité des pratiques biologiques qui incluent le choix d’un système biologique, les méthodes, les cadres théoriques, et les interprétations des résultats. Chaque

¹⁵ Nous reviendrons dans ce chapitre sur l’analyse épistémologique de ces questions (le niveau moléculaire est-il plus essentiel au niveau ontologique ? Ou a-t-il une antériorité logique dans l’ordre de la connaissance, cette fois, donc, au niveau épistémologique ?) et sur les arguments apportés par les scientifiques en faveur ou contre la supériorité ontologique ou épistémologique de la vision moléculaire du vivant.

programme a travaillé avec la *conviction* que sa pratique représentationnelle propre saisissait l'essence de la vie. Ainsi, la biologie évolutionnaire, en étudiant la quintessence des entités vivantes – leur capacité à évoluer – a donné la priorité au temps et à l'environnement comme arbitres principaux des structures et fonctions des organismes, espèces, et populations (et plus récemment des biomolécules). Les écoles variées d'écologie, quoique différant dans leurs approches, accepteraient la prémisse selon laquelle certains des plus importants processus inclus dans le terme vie ne peuvent être compris correctement hors des modèles interactifs qui expliquent les changements profonds et réciproques dans les organismes et leurs environnements. Au niveau de l'organisme, [certains biologistes] donneraient la priorité à l'homéostasie comme attribut essentiel de la vie organique, mettant ainsi l'accent sur des approches holistiques et intégratives des processus vitaux. Les chercheurs travaillant au sein de ces divers domaines de la biologie pourraient accorder de la valeur aux explications moléculaires mais ils ne seraient sûrement pas d'accord pour dire que les représentations moléculaires dérivées des microorganismes fournissent un cadre explicatif global pour les phénomènes animés. (*Ibid.*, p. 16. Je souligne)

Kay affirme donc ici que chaque « école », chaque programme de recherche scientifique, est ainsi guidé non seulement par une certaine « représentation » de la vie (1), mais également par l'idée que cette représentation est celle qui permettra de saisir la vie dans ce qu'elle a d'essentiel, de fondamental (2). La première affirmation (1) pourrait paraître étrange, que l'on se place au niveau individuel ou au niveau d'une communauté de chercheurs. Peut-on affirmer que toute recherche en biologie, dès lors qu'elle se situe au sein d'une école ou d'un programme, est sous-tendue par une certaine représentation de la vie ? Ce processus est-il conscient ou, au moins en partie, inconscient ? Répondre à cette question relève non seulement de la sociologie, mais surtout de la psychologie scientifique.

La seconde affirmation (2) est à la fois plus simple – étant donné qu'elle implique l'idée de « conviction », elle laisse de côté le problème de l'inconscient individuel ou collectif – mais elle paraît aussi plus contestable. Associer systématiquement l'existence d'une école ou d'un programme de recherche dans les sciences de la vie à

la conviction que la représentation de la vie qui y est associée est celle qui saisit l'essence de la vie, c'est négliger l'existence d'une pensée pluraliste au sein de la recherche scientifique. Plus précisément, quand bien même les chercheurs se refuseraient à l'idée qu'il existe plusieurs réalités biologiques correspondant à la « vie » (pluralisme ontologique), il reste qu'un certain nombre d'entre eux seraient sans doute d'accord pour dire qu'il existe plusieurs façons de concevoir la vie et qu'aucune d'entre elles n'est « plus essentielle » qu'une autre. Ces deux affirmations, rapportées au cas du concept moderne de virus, feront l'objet d'un examen dans le chapitre 5 de cette thèse.

Après avoir défendu l'idée que chaque programme de recherche est sous-tendu par une vision du vivant qui lui est propre, et par la conviction que cette vision surpasse les autres, l'auteure remarque ensuite que la vision moléculaire du vivant aurait, plus que des visions plus intégratives et holistes du vivant, une tendance à se vouloir plus fondamentale, voire exclusive de tout autre vision du vivant. Kay rapporte plus généralement cette tendance à la plupart des visions du vivant dites « mécanistes » (avec toute la variété des sens que l'on peut donner à ce terme), en rappelant les prétentions réductionnistes de certaines d'entre elles (Kay 1993, pp. 16-17). Finalement, chaque vision du vivant tendrait à se conférer une valeur plus essentielle que d'autres visions possibles du vivant, mais ce trait serait encore plus marqué lorsqu'il s'agit d'une vision du vivant pouvant donner lieu à des dérives réductionnistes, notamment, dans le cas de la biologie moléculaire, la dérive consistant à chercher à expliquer des phénomènes complexes « directement » en se référant aux macromolécules, en laissant de côté les niveaux intermédiaires d'explication (processus et interactions cellulaires, interactions entre organismes et avec l'environnement) (pour des exemples de telles dérives, voir Morange 2003, pp. 231-237).

Cependant, pour l'auteure, on ne peut totalement dissocier la conviction scientifique associée à une vision donnée du vivant du cadre social où elle prend place. La revendication d'une vision de la vie a être celle qui accède au « secret de la vie » s'explique ainsi aussi de manière sociologique.

Tout comme une vision mécaniste aura davantage de chance d'être réductionniste qu'une vision holiste,

une biologie gouvernée par une foi en la technologie et en le pouvoir suprême de la causalité vers le haut pourra bien plus facilement servir à des stratégies de contrôle qu'une science privilégiant la causalité vers le bas, où les éléments ne peuvent pas être complètement compris s'ils sont séparés du tout dont ils font partie. Il y a quelque chose de séduisant et de potentiellement puissant [*empowerment*] dans une idéologie scientifique où les complexités des plus hauts niveaux peuvent être complètement contrôlées en maîtrisant la simplicité des plus bas niveaux. L'essor de la biologie moléculaire représentait donc la sélection et la promotion d'un genre particulier de science : une science dont la forme et le contenu correspondaient le mieux aux structures plus larges et dominantes du savoir et de l'action. La vision moléculaire de la vie était le couplage optimal entre des visions technocratiques du génie¹⁶ humain et des représentations de la vie enracinées dans l'intervention technologique, une résonance entre l'imagination scientifique et la vision sociale. (Kay 1993, pp. 17-18)

Selon Kay, si la Fondation Rockefeller a soutenu l'agenda de recherche « Science de l'Homme » et le programme de biologie moléculaire associé, c'est parce que la vision moléculaire du vivant, plus que d'autres visions du vivant, permettait de mettre en place les bases scientifiques d'un contrôle social, d'une modification de l'être humain et de la société. La prétention de cette vision moléculaire à être plus essentielle que d'autres devrait ainsi être reliée au contexte social et politique dans lequel elle naît et se développe, qu'il s'agisse de la transformation du monde du travail, des processus de « management » ou encore des débats entre un vieil eugénisme et une forme qui se voudrait plus « scientifique » d'eugénisme (*Ibid.*, p. 9). L'auteure propose donc une hypothèse pour expliquer ce qui pouvait conduire la vision moléculaire du vivant à être exclusive et dominante : il faudrait chercher les raisons de la prétention de la biologie moléculaire à constituer « la » théorie fondamentale du vivant, prétention exprimée

¹⁶ Le mot « génie » a le sens non pas de talent ou don ou virtuosité, mais le sens d'un ensemble de techniques associées à certains objectifs. C'est le sens du mot dans le « génie » industriel ou le « génie » génétique.

par certains discours (notamment, pour ce qui nous intéresse ici, au sein du milieu scientifique), dans les aspects sociologiques du programme de biologie moléculaire, et non pas seulement dans les aspects plus proprement biologiques de la biologie moléculaire. Une telle analyse offre une explication en partie extrascientifique de la vision moléculaire du vivant, et soulève la question du rapport des scientifiques eux-mêmes, dans leurs discours mais aussi dans leurs pratiques, aux aspects sociologiques et politiques de cette vision.

Cette section a présenté la biologie moléculaire ainsi que ce que l'on a pu appeler la « vision moléculaire du vivant ». Le contenu scientifique de cette vision a été discuté, et le lien entre ce contenu scientifique et un cadre sociologique, fait par Kay notamment, présenté. La suite de ce chapitre discute les thèses présentées ici par différents auteurs sur la vision moléculaire du vivant et sa prétention au « secret de la vie. »

Nous montrerons cependant que la biologie moléculaire était loin d'être systématiquement pensée comme une représentation du vivant fondamentale *et exclusive de tout autre fondement*. Certains biologistes, moléculaires ou non, tout en reconnaissant la portée des changements apportés en biologie par la biologie moléculaire, n'y voyaient pas la résolution ou l'épuisement de questions fondamentales sur le vivant – c'était par exemple le cas de Burnet (voir le chapitre 3 de cette thèse) ou de Lwoff (voir le chapitre 5). De plus, nous montrerons que des chercheurs ayant contribué de manière significative à la biologie moléculaire, et en ayant accepté les concepts, techniques, en un mot l'essentiel des changements théoriques et expérimentaux apportés entre les années 1930 et 1960, ne partageaient pas pour autant une même « vision » du vivant. Cette observation nous conduira à remettre en question l'association entre biologie moléculaire et « une » vision du vivant.

Une dernière précision semble nécessaire. Dans cette section, nous avons employé presque indistinctement les termes « vie » et « vivant », confondant ainsi « vision

moléculaire de la vie » (par exemple Kay 1993) et « vision moléculaire du vivant » (par exemple Morange 2003). Cependant, ces deux termes ont pu être dissociés¹⁷, la vie désignant davantage un « pouvoir » ou, plus précisément, un ensemble de processus, là où le terme vivant renvoie davantage à des êtres matériels dotés d'une certaine organisation, de certaines propriétés et liés entre eux et avec leur environnement par certaines relations. Cette distinction n'est cependant pas faite de manière systématique par les scientifiques, les historiens ou les philosophes. Pourtant, cette distinction transparaît dans la célèbre phrase du biologiste moléculaire François Jacob. « On n'interroge plus la vie aujourd'hui dans les laboratoires. On ne cherche plus à en cerner les contours. On s'efforce seulement d'analyser des systèmes vivants, leurs structures, leurs fonctions, leur histoire » (Jacob 1970, p. 320). Une autre manière d'interpréter la vision moléculaire du *vivant* et ses effets sur le travail des biologistes serait de remarquer, comme le fait Jacob ici, que la biologie moléculaire a, plus encore que la théorie cellulaire avant elle, fixé certaines frontières à la biologie. Les « contours » de la vie, c'est-à-dire la définition précise de ce qu'on appelle « vie », par opposition à l'inerte, ne seraient plus, après la biologie moléculaire, une question *biologique*.

4.2. LE GROUPE DU PHAGE : PERCER LES MYSTERES DE « LA VIE » PAR L'ETUDE DES VIRUS DE BACTERIES

Notre compréhension des mécanismes biologiques aux niveaux cellulaire et moléculaire s'est améliorée de manière frappante au cours d'une période étonnamment courte après la fin de la Seconde Guerre Mondiale. Une grande partie des informations obtenues était le résultat du travail de ce qui en vint à être connu sous le nom de « Groupe du Phage », un groupe hétérogène de physiciens, de biologistes formés à la médecine et de généticiens, étudiant les virus de bactéries. (Waterson & Wilkinson 1978, p. 100)

¹⁷ Si Kay ne semble pas faire de distinction entre vie et vivant, elle emploie préférentiellement le terme de « vie », là où Morange insiste davantage sur leur distinction et utilise plutôt le terme « vivant » dans le cadre de la biologie moléculaire.

Cette analyse de Waterson et Wilkinson souligne l'importance qui est généralement accordée par les historiens – et bien souvent par les scientifiques eux-mêmes – aux travaux du Groupe du Phage dans la naissance de la biologie moléculaire, importance qui a cependant parfois été légèrement nuancée (Morange 2003, pp. 61-68 ; Olby 1994, p. 266 ; Lederman & Tolin 1993).

L'objectif de cette section est de présenter de manière synthétique le Groupe du Phage¹⁸, de montrer la construction d'une « approche moléculaire » au sein des travaux réalisés par ses membres, afin de souligner l'existence de disparités de conceptions (« moléculaires ? ») du vivant et des virus au sein du Groupe du Phage (notre étude se concentrera pour cela sur certains membres du groupe en particulier).

Alors que Burnet publiait en 1946 *Le Virus comme Organisme* (Burnet 1946), à la même période se mettait en place progressivement les premiers cours annuels du « Groupe du Phage » (le premier cours ayant eu lieu en 1945) à Cold Spring Harbor, « une petite station avec de maigres ressources sur les rives de Long Island Sound » (Cairns et al. 1966, p. x). Le Groupe du Phage lui-même, groupe non officiel, est né dans les années qui précèdent, suite à l'initiative du physicien Max Delbrück et du biologiste et médecin Salvador Edward Luria, dont la rencontre datait du début des années 1940. Delbrück et Luria devaient être rejoints en 1943 par le biologiste et

¹⁸ L'objectif ici n'est donc pas de discuter, dans toute sa complexité, la contribution du Groupe du Phage à la naissance de la biologie moléculaire, un sujet qui a fait l'objet de nombreuses parutions. Comme le font remarquer Waterson et Wilkinson, le Groupe du Phage, et plus largement la contribution des études sur les phages à la naissance de la biologie moléculaire, faisaient déjà, en 1978, l'objet de nombreuses études et analyses historiques (Waterson & Wilkinson 1978, chapitre 9, p. 100, note 1). Les auteurs identifient notamment « deux collections majeures d'essais » que sont *Phage and the origins of molecular biology* (Cairns et al. 1966) et *Of microbes and life* (Monod & Borek 1971), deux ouvrages « de référence » à savoir *Molecular biology of bacterial viruses* (Stent 1963) et *The Path of the double helix* (Olby 1994), et enfin des contributions plus spécialisées : l'article de Lwoff sur la lysogénie (Lwoff 1953) et celui sur le concept de virus (Lwoff 1957), un article de Burnet (1966) qui constitue une véritable mise en garde contre les dangers de la biologie moléculaire, et enfin un article d'Erwin Chargaff (Chargaff 1971). Le chapitre 9 de l'ouvrage de Waterson et Wilkinson (1978) constitue lui-même une présentation synthétique des travaux du Groupe du Phage et plus largement des recherches sur les phages des années 1930 aux années 1960 ; présentation qui omet cependant de mentionner l'influence des travaux de Burnet sur les recherches du Groupe du Phage (Sankaran 2010 & 2008). Sans prétendre à l'exhaustivité, on peut ajouter un certain nombre de travaux, certains plus récents : *The Eighth Day of Creation* (Judson 1996), un article de William Summers sur le choix du phage par le Groupe du Phage (Summers 1993), l'ouvrage de Creager sur le virus de la mosaïque du tabac *The Life of a virus* (Creager 2002, chapitre 6, en particulier les pages 191 à 212), et celui de Morange, *Histoire de la biologie moléculaire* (Morange 2003, chapitre 4).

généticien Alfred Day Hershey. Ces trois scientifiques, qui ont partagé en 1969 le Prix Nobel de Physiologie ou de Médecine pour leur découverte et compréhension de la réplication des virus et de leur structure génétique, peuvent être considérés comme les trois fondateurs du Groupe du Phage (Morange 2003, p. 61).¹⁹

Ce qui donne sa cohérence au Groupe du Phage, au-delà de l'unicité de l'objet (les virus de bactéries ou bactériophages), c'est une unicité de but. Comme le notent Waterson et Wilkinson,

à la différence des chercheurs ayant travaillé sur les phages dans le passé, qui poursuivaient leurs recherches en étant, de manière quasi-totale et délibérée, isolés les uns des autres, le Groupe du Phage se développa, à partir d'une affinité initiale d'esprit et de but entre Delbrück et Luria, en une équipe d'une échelle sans précédent, qui avait dès sa conception une grande unité de but. (Waterson & Wilkinson 1978, p. 104)

Cette unicité de but – qui n'empêcha pas un certain nombre de divergences, comme nous le montrerons – peut être définie d'abord par un objectif, celui de comprendre comment les êtres vivants peuvent, à travers les générations, transmettre la vie dans ce qu'elle a de permanent et de changeant, autrement dit de comprendre la reproduction et l'hérédité. Comme l'écrit Olby, la tâche que s'était donnée à lui-même le Groupe du Phage était

d'analyser un phénomène universel de la vie – la réplication génétique – dans sa forme la plus simple possible, et ainsi de découvrir le mécanisme paradoxal par lequel des molécules individuelles peuvent se reproduire avec une fidélité aussi

¹⁹ Sur ce qui a conduit ces trois chercheurs à travailler sur les phages, on pourra par exemple se reporter aux travaux de l'historien William Summers (1993). Celui-ci décrit rapidement la trajectoire de Hershey et Luria, tous deux ayant travaillé avec des chercheurs renommés étudiant les phages dans les années 1920 et 1930 (voir également Creager 2002, pp. 199-205). Mais il consacre davantage de temps au cas de Max Delbrück, non seulement parce qu'il a été une « figure clé » du Groupe du Phage, mais aussi parce que l'histoire qui est faite de sa trajectoire est souvent accompagnée de « mythes héroïques et de mysticisme » (Summers 1993, pp. 255-6). Dans ce chapitre également, nous insisterons sur ce qui a mené Delbrück à étudier les phages, mais davantage pour comprendre comment s'est construite – et déconstruite – sa vision des phages et du vivant.

remarquable, un processus de copie si fiable que cela pouvait suggérer que d'autres lois de la physique étaient impliquées. (Olby 1994, p. 265).²⁰

Plus largement, cette unicité de but tenait à « une nouvelle manière d'aborder les problèmes de la vie » (Morange 2003, p. 55). Celle-ci peut être précisée en examinant en premier lieu la façon dont Delbrück lui-même, reconnu par les éditeurs de l'ouvrage collectif en son honneur comme le « point focal » du Groupe du Phage (Cairns et al. 1966, p. ix), percevait, d'un point de vue de physicien, la biologie, son problème central, et la nouvelle manière de voir la vie et de l'étudier qui pourrait permettre de résoudre ce problème.²¹ Or le physicien Niels Bohr a joué un rôle particulièrement important dans la construction de l'approche de Delbrück.

4.2.1. Repenser le rapport entre la physique et la biologie : la vie vue par Niels Bohr au début des années 1930

C'est essentiellement l'influence du physicien Niels Bohr, au travers de discussions et par la conférence intitulée « La Lumière et la vie » qu'il a présentée à Copenhague le

²⁰ Comme nous le verrons, cette recherche de « nouvelles lois physiques » dans la biologie est une idée que Delbrück reprend à Niels Bohr. Cette recherche semble en effet avoir été l'un des moteurs des recherches du Groupe du Phage (Stent 1966, p. 4). Cependant, Olby relativise l'importance de la recherche de telles lois dans les recherches du Groupe du Phage en particulier, et dans la naissance de la biologie moléculaire en général. Il critique ainsi l'impression que peut donner la lecture de l'introduction, rédigée par Gunther Stent, de l'ouvrage *Phage and the origins of molecular biology*, ouvrage collectif en l'honneur de Max Delbrück. « Le lecteur non informé parcourant rapidement ce livre pourrait repartir avec l'idée que la biologie moléculaire en vint à exister parce que trois physiciens à la recherche de paradoxes – Niels Bohr, Erwin Schrödinger et Max Delbrück – pensaient les trouver en biologie » (Olby 1994, p. 265). Olby cite également Delbrück qui, en 1972, présentait la recherche de paradoxes – et donc de nouvelles lois pour les résoudre – comme un simple moyen de se focaliser sur la nature de la réplication (Olby 1994, p. 266). L'introduction de Stent omet enfin de souligner les différences de position entre ces trois physiciens, et en particulier Bohr et Schrödinger, pour qui cela n'avait pas du tout le même sens de se tourner, en tant que physicien, vers la biologie (voir Olby 1994, chapitre 15 ; Morange 2003, chapitre 7).

²¹ La place de Delbrück au sein du Groupe du Phage est à la fois centrale, sans qu'il ait pour autant joué le rôle d'un « leader ». Dans le chapitre que le microbiologiste Thomas F. Anderson rédige au sein de ce même ouvrage collectif, il décrit ainsi le rôle de Max Delbrück. « A chaque phase de notre tâtonnement vers la découverte, Max Delbrück semblait être présent, pas réellement en tant que guide mais, peut-être, en tant que critique. Envers le conférencier, il était un logicien exigeant, et parfois sans pitié. Celui qui persévérerait, aurait la chance de voir en Max une conscience, un aiguillage, et un sage » (Anderson 1966, p. 77).

15 août 1932, qui conduit Delbrück vers la biologie (Bohr 1933).²² Dans cette conférence, présentée en ouverture du Congrès International de Thérapie par la Lumière, Bohr expose la révision que la nouvelle théorie atomique, la mécanique quantique, a fait subir à la physique (Bohr 1933, pp. 421-423).²³ L'une des idées centrales est qu'on ne peut rendre compte des phénomènes physiques en conservant *un unique point de vue*, à savoir celui de la physique mécanique classique, celle-ci incluant, de manière très simplifiée, la théorie newtonienne – y compris son usage de « forces à distance » – jusqu'à la théorie électromagnétique de Maxwell dont la notion de « champ » permet d'éviter de lier la notion de force à celle d'action à distance. L'élaboration de la mécanique quantique a montré que pour résoudre un certain nombre de paradoxes, comme par exemple le fait que la lumière semble parfois se comporter comme une onde (qui par définition n'est pas faite de matière, mais est un déplacement d'énergie dans un milieu) et parfois se comporter comme une particule (qui par définition est ponctuelle), il fallait ajouter *un autre point de vue* à celui de la physique classique.

Plus précisément, il fallait selon Bohr accepter que l'un des principes fondamentaux de la physique mécanique classique, à savoir l'idée que l'on peut *déterminer* par l'expérimentation l'état de chacun des paramètres d'un système, et *relier causalement* les variations de ces paramètres entre eux, n'était pas applicable de manière universelle et trouvait dans les phénomènes quantiques une limite incontournable.²⁴

²² Comme le note Morange, il est possible qu'il y ait un écart entre le sens que Bohr donnait à sa présentation, et le sens que Delbrück en a retiré (Morange 2003, p. 56). Cette section le confirme.

²³ Nous consacrons ici du temps à l'étude de l'approche de Bohr envers la biologie et la vie, à la fois en raison de la relation complexe entre cette approche et celle développée par Max Delbrück au sein du Groupe du Phage et en raison de son intérêt pour comprendre comment un physicien pouvait concevoir les problèmes de la biologie dans les années 1930 et 1940. L'ouvrage *Qu'est-ce que la vie ?* de Erwin Schrödinger paru en 1944 est également essentiel (Schrödinger 1986). Cependant, parce qu'il n'a pas eu la même influence au sein du Groupe du Phage (en revanche, Max Delbrück et son modèle de la mutation ont fortement marqué Schrödinger), nous n'entrerons pas dans une analyse détaillée de l'approche de Schrödinger (voir par exemple Morange 2003, pp. 97-103 ; Olby 1971).

²⁴ C'est notamment sur l'aspect incontournable de la limite imposée par les phénomènes quantiques à la théorie physique mécanique et à la théorie de la relativité que se construira un long débat en physique. Comme le montre Olby, ce débat a notamment opposé Bohr et Schrödinger, le premier pensant que le déterminisme de la physique classique et l'indéterminisme de la mécanique quantique étaient irréconciliables et qu'il fallait donc conserver ces deux points de vue dans tout ce qu'ils ont de contradictoire l'un avec l'autre, tandis que le second « cherchait à dépasser cette limitation ; en effet, il

En effet, les phénomènes quantiques ne permettent pas au physicien de déterminer en même temps, au sein d'un même dispositif expérimental et avec n'importe quel degré de précision, l'état de deux paramètres que sont la position de la particule et sa vitesse. Cette limitation tient aux phénomènes quantiques eux-mêmes, par exemple au fait que la taille très petite des particules quantiques rend nécessaire la prise en compte de l'impact des instruments sur l'expérimentation, ceux-ci interagissant avec l'objet. Pour étudier un phénomène quantique, il faut donc faire appel au « principe de complémentarité » de Bohr, selon lequel pour obtenir une description d'un phénomène quantique, il faut des « arrangements expérimentaux » complémentaires, l'un permettant de déterminer la position de la particule, et l'autre sa vitesse.²⁵ L'exemple de la lumière, que reprend Olby lorsqu'il explique le principe de complémentarité de Bohr, illustre bien ce point : si l'on veut analyser la propagation de la lumière, il faut l'analyser en termes d'ondes, mais si l'on veut analyser l'émission et l'absorption de la lumière, il faut cette fois l'analyser en termes de particules – et par « analyser », on entend la mise en place d'un certain arrangement expérimental (Olby 1994, p. 269).

La question que se pose alors Bohr – question qui fait aussi le cœur de l'ouvrage de Schrödinger *Qu'est-ce que la vie ?* paru en 1944 (Schrödinger 1986, p. 34), même si les points de vue de Bohr et de Schrödinger diffèrent de manière notable (Olby 1994, pp. 267-271 ; Morange 2003, chapitre 7) – est la suivante : comment ces changements en physique permettent-ils de repenser l'apport de la physique à l'explication des phénomènes biologiques ? Bohr souligne que l'enjeu ici n'est pas simplement de reconnaître l'existence de « traits atomiques [ou phénomènes quantiques] dans les

se tourna vers la biologie avec l'espoir de découvrir dans les organismes les conditions d'un retour au strict déterminisme de la physique classique » (Olby 1994, p. 269 ; voir aussi Morange 2003, chapitre 7).

²⁵ Voici une définition plus précise du principe de complémentarité : « Si dans la description d'un arrangement expérimental l'expression 'position d'une particule' est utilisée, alors dans la description de ce même arrangement, l'expression 'vélocité d'une particule' ne peut pas être utilisée, et vice versa. Les arrangements expérimentaux, dont l'un est décrit à l'aide de l'expression 'position d'une particule' et l'autre à l'aide de l'expression 'vélocité' ou, plus exactement, '*momentum*', sont appelés des arrangements complémentaires, et les descriptions sont dites descriptions complémentaires » (Franck 1950, in Olby 1994, p. 268).

fonctions des organismes vivants » (Bohr 1933, p. 457). L'enjeu est de savoir si l'on peut parvenir à une compréhension générale de la vie sur la base de la physique.

Selon Bohr, qui rejette l'approche vitaliste – comprise ici comme s'appuyant sur l'idée d'une force vitale immatérielle – il n'y a aucune raison, en principe, qui rende impossible une explication physique de la vie car il existe une réelle uniformité de la nature. Les phénomènes biologiques sont des phénomènes naturels, qui obéissent aux mêmes régularités que tout autre phénomène naturel.

Je pense que nous serons tous d'accord avec Newton lorsqu'il affirme que la base réelle de la science est la conviction que la Nature, dans des conditions similaires, présentera toujours les mêmes régularités. (Bohr 1933, p. 458).

Cependant, l'étude des phénomènes biologiques présentent une limite. Souvent, pour comprendre le vivant, il faut le maintenir en vie. Cette limite constitue pour Bohr la base d'une analogie entre la vie et le quantum d'action, entre la biologie et la mécanique quantique. Tous deux seraient une limite à la physique mécanique classique, l'organisme parce qu'il faut le maintenir en vie, le quantum parce qu'il interagit avec les instruments. Cette analogie suggérerait qu'il faudrait, comme on l'a fait pour la mécanique quantique, prendre en compte la vie comme un « élément irrationnel » du point de vue physique classique – tout comme le quantum d'action – et tenter, à partir de cet élément irrationnel, de lui appliquer une autre forme de rationalité, tout comme le principe de complémentarité apparaît comme une autre forme de rationalité par rapport au point de vue de la mécanique classique.

Le problème, souligne Bohr, c'est que pour découvrir l'approche adéquate pour étudier la vie, on ne peut pas faire comme avec les quanta, qui sont la matière « dans sa forme la plus simple » (Bohr 1933, p. 458). Un organisme, quant à lui, est fait d'énormément d'atomes, et aucun ne peut être dit appartenir au corps vivant car il y a un échange permanent avec l'extérieur. Ces limites suggèrent qu'on ne pourra pas procéder face aux phénomènes biologiques comme on l'a fait face aux phénomènes quantiques. Cependant, l'auteur maintient l'importance de l'analogie entre « vie » et « quantum d'action ». Il ajoute ainsi que

l'essence de l'analogie considérée est la relation typique de complémentarité existant entre la sous-division [des phénomènes biologiques] pour lesquels une analyse physique [mécanique] est requise et certains phénomènes biologiques caractéristiques tels la préservation de soi et la propagation d'individus. C'est en raison de cette situation que le concept de fin, étranger à l'analyse mécanique, trouve un certain champ d'application dans les problèmes où la nature de la vie doit être prise en considération. Dans cette mesure, le rôle que les arguments téléologiques jouent en biologie nous rappelle les efforts [...] pour prendre en compte le quantum d'action de manière rationnelle au sein de la physique atomique. (Bohr 1933, p. 458)

Autrement dit, selon Bohr les phénomènes quantiques ne sont pas analogues à « tous » les phénomènes biologiques. L'analogie ne concerne que les phénomènes biologiques « caractéristiques » de la vie, par exemple le fait de s'auto-entretenir (renouvellement des cellules, guérison, etc.) et le fait de se reproduire, ou, dans les termes de Bohr, la préservation de soi et la propagation d'individus. Finalement, l'essentiel de cette analogie serait d'encourager les chercheurs à trouver, entre l'approche des phénomènes biologiques par la physique classique d'une part et l'approche téléologique des phénomènes biologiques « caractéristiques » de la vie, une réelle « complémentarité », au sens que prend ce mot dans le « principe de complémentarité ».²⁶ L'affirmation de Bohr laisse cependant ouverte la question de savoir si la nouvelle approche qui permettra de comprendre les phénomènes caractéristiques de la vie sera une approche physique mais différente de la physique classique (et de la physique quantique), ou si elle sera plus proprement biologique. En ce sens, il est délicat de déterminer dans quelle mesure Bohr, en 1932, peut être dit « réductionniste » (pour une analyse plus détaillée, voir Kay 1992 ; Morange 2003, pp. 94-97).

²⁶ Bohr suggère ensuite que l'analogie la plus pertinente serait entre mécanique quantique et psychologie (Bohr 1933, p. 458), puisque l'étude des états mentaux implique elle aussi de perturber nécessairement l'état mental lui-même, l'individu étant invité par le psychologue à se focaliser sur cet état mental. Bohr ne développe pas davantage et conclut par un encouragement général à la recherche en physique et en biologie.

L'approche de Bohr, telle qu'elle peut être interprétée à travers cette conférence de 1932, est donc intéressante d'une part par la manière dont elle pense les rapports entre biologie et physique, les phénomènes proprement biologiques, téléologiques du vivant pouvant être, en droit, l'objet d'une nouvelle explication, peut-être physique, et en tout cas complémentaire des explications physiques des êtres vivants. Mais l'intérêt d'une telle approche réside également dans la manière, très rapide, dont Bohr esquisse ce qui est caractéristique de la vie. Celui-ci cite – sans préciser s'il s'agit d'une liste exhaustive des caractéristiques essentielles de la vie – l'auto-préservation et la reproduction ou « propagation d'individus ». Il nous semble important de souligner que Bohr ne présente pas ici une vision qu'on aurait pu qualifier plus tard de « moléculaire. » À aucun moment, il ne semble focaliser le regard du physicien – ou du biologiste – sur les macromolécules du vivant par exemple.

Enfin, si l'on peut parler de réductionnisme de la biologie à la physique ici, ce n'est sûrement pas au sens de réduction de la biologie à *la physique telle qu'elle existe dans les années 1930*. Car selon Bohr, c'est en trouvant une autre approche que celles que connaît la physique d'alors – classique *et* atomique – que l'on rendra compte par la physique des phénomènes caractéristiques de la vie. Les propos de Bohr laissent ouvertes de nombreuses possibilités pour les recherches à venir et les relations entre biologie et physique. Max Delbrück représente une manière d'interpréter cette approche et d'en dessiner l'un des possibles futurs, dans laquelle Bohr ne semble d'ailleurs pas s'être reconnu (Kay 1992).

4.2.2. Approche d'un problème « fondamental » de la biologie par Max Delbrück dans les années 1930 et « simplicité » des phages

En 1939, le physicien théorique Max Delbrück résumait l'influence de Bohr sur ses projets de recherche, influence dont il semble avoir gardé essentiellement l'idée qu'il fallait trouver un autre point de vue pour comprendre la vie.

Le premier stimulus qui a fait naître mon intérêt pour les problèmes biologiques, je le tiens de discussions avec Bohr en 1931, sur l'apport de la mécanique quantique à la biologie. Cherchant, de manière détournée, un projet de recherche qui pouvait promettre d'éclairer le problème fondamental en cause [la reproduction], je me suis finalement décidé pour cette approche [la réplication des phages], où nous trouvons le cas *le plus simple* de duplication de molécules hautement complexes, dans des conditions qui permettent des expérimentations contrôlées quantitativement. (Delbrück en 1939, in Olby 1994, p. 265. Je souligne).

Avant même la naissance du Groupe du Phage, les travaux auxquels Max Delbrück a pris part illustrent la manière dont son approche de la reproduction, de la « duplication de molécules hautement complexes », se construit. Les recherches menées alors que Delbrück était l'assistant de Lise Meitner au Kaiser Wilhelm Institut für Chemie à Berlin au début des années 1930, recherches portant sur la mutagenèse de la Drosophile à l'aide de rayons X avec le généticien russe Nikolaï Timofeef-Ressovsky et le physicien allemand Karl Zimmer, en sont un exemple. Aboutissant en 1935 à un article « Sur la nature de la mutation génétique et de la structure génétique », article « d'importance fondamentale pour l'histoire de la biologie moléculaire » (Timofeef-Ressovsky et al. 1935 ; Olby 1994, p. 272), cette recherche s'inspirait des méthodes indirectes utilisées en physique pour étudier le noyau de l'atome. Celui-ci étant inaccessible, l'approche consistait à « bombarder » le noyau avec des particules de tailles et d'énergies différentes, puis à déduire, en fonction des variations observées, des propriétés du noyau (Morange 2003, p. 57).

L'application de cette approche à l'étude du gène, dans la lignée des travaux de Hermann Joseph Muller à la fin des années 1920 ayant montré que l'on pouvait induire

des mutations génétiques par l'action de rayons X, ont conduit les auteurs à décrire la mutation comme un processus élémentaire qui se produisait en une fois – et non pas graduellement – et qui correspondait selon Delbrück à la formation d'une paire ionique (modèle qui s'est révélé inexact). Autrement dit – et c'est là le modèle de la mutation de Delbrück qui inspirera Schrödinger – le gène était ici conçu d'un point de vue quantique. « Celui-ci [le gène], "comme" une molécule, possédait plusieurs niveaux stables d'énergie. Une mutation était le passage d'un état stable à un autre état stable » (Morange 2003, p. 57).²⁷

Le choix d'une telle approche *physique* et *indirecte* de la duplication génétique par Delbrück s'explique non seulement par l'influence de Bohr, mais aussi par une méfiance de Delbrück envers l'approche chimique.²⁸ Selon Delbrück, la chimie n'était pas un moyen envisageable pour expliquer la duplication génétique. Étant donné l'insuffisance de matériel (de molécules) dans le même état moléculaire exactement, aucune analyse chimique exacte ne pouvait être menée et extrapolée. En outre, la connaissance de la manière dont le gène catalyse chimiquement sa propre production était très insuffisante (Olby 1994, pp. 273-275). Delbrück décida donc de prendre le problème « d'un point de vue plus primitif » (Timofeeff-Ressovsky et al. 1935, p. 226), en étudiant indirectement les limites de la stabilité du gène lorsqu'il est soumis à un « bombardement. » Cela devrait pouvoir permettre de comprendre comment le gène change, mute.

La première rencontre entre Delbrück et les phages, lors des travaux qu'il a menés avec Emory Ellis à la fin des années 1930, illustre un autre aspect de l'approche de Delbrück. Emory Ellis, travaillant alors en tant que post-doctorant sur les liens entre virus et cancer, et ayant choisi pour cela de travailler sur le bactériophage (choix sur lequel nous reviendrons), s'était donné pour premier objectif de « reproduire et

²⁷ Cette perspective voyait donc la mutation comme un réarrangement d'atomes dans la molécule. Certaines formes d'énergie, telles les radiations, pouvaient augmenter « l'amplitude des vibrations d'un ou plusieurs électrons jusqu'au point d'excéder les limites de la configuration présente, l'électron 'sautant' vers une nouvelle orbite, atteignant ainsi une nouvelle configuration stable » (Olby 1994, p. 274).

²⁸ Summers rapproche le « style » de recherche de Delbrück de celui de d'Hérelle, style notamment caractérisé par une mise à distance de la complexité biochimique et intracellulaire (Summers 1993, p. 266).

vérifier la structure de base de la croissance par étapes des phages observée par d'Hérelle » (Summers 1993, p. 258).²⁹ Rejoint par Delbrück, ils entreprirent ensemble d'étudier cette croissance par étapes *de manière quantitative*.

La contribution précise de Delbrück à l'étude de cette croissance par étapes (dont il n'est en aucun cas « l'inventeur » comme cela a pu être dit), croissance déjà étudiée par d'Hérelle puis par Ellis, est selon Summers d'avoir proposé une analyse statistique et comparative de l'infectivité en milieu liquide (se rapportant aux expériences de dilution de d'Hérelle) et de celle en milieu solide, caractérisée par la capacité des phages à former des plaques (Summers 1993, p. 264). Une telle analyse était importante car les deux méthodes étaient utilisées par différents chercheurs pour déterminer le taux de phages, leur concentration. Il était donc essentiel de mieux comprendre ce qui liait et séparait ces deux méthodes de comptage afin de pouvoir comparer les résultats et les interprétations, même lorsque ce n'était pas la même méthode qui était utilisée.

Il faut souligner qu'Ellis et Delbrück considéraient tous deux les phages comme des virus, notamment du fait de l'influence de Félix d'Hérelle (Summers 1993). Quelques années plus tard, la conviction de Delbrück sur l'appartenance des phages au groupe des virus sera renforcée suite à la mise en évidence d'une *interférence* entre phages (l'infection par un type de phage empêchant l'infection par un autre type de phage), phénomène également mis en évidence pour les virus de plantes et d'animaux (Delbrück & Luria 1942 ; Luria & Delbrück 1942 ; Anderson 1966, pp. 67-70 ; Creager 2002, p. 200).

Cependant, Summers souligne la différence d'approche du phénomène par les deux chercheurs. Le but que s'était fixé Ellis était de comprendre l'ensemble du cycle viral, afin de mieux comprendre les maladies virales et le lien entre virus et cancer. Mais l'unique article commun à Ellis et Delbrück (Ellis & Delbrück 1939)³⁰ a été rédigé en

²⁹ Cette croissance par étapes et non graduelle est due aux augmentations brutales du nombre de particules de phages correspondant à la lyse de la bactérie et à la libération consécutive des phages.

³⁰ Ellis a dû cesser ses recherches sur les phages pour poursuivre ses études sur le cancer mais d'un point de vue plus appliqué. « Bien que Ellis souhaitait poursuivre ses recherches fondamentales sur les phages, Seeley Mudd voulait des recherches plus appliquées. Il suggéra même l'installation d'une

suivant l'objectif de Delbrück qui n'était pas nécessairement de comprendre l'ensemble du cycle viral. Pour ce dernier, il s'agissait plutôt de comprendre la reproduction du gène en étudiant le cas « plus simple » de la reproduction des phages (Summers 1993, p. 264).

L'approche de Delbrück peut donc être caractérisée comme centrée sur l'étude d'un phénomène biologique qu'il qualifie de fondamental : la reproduction ou plutôt la duplication génétique. Cela constitue une première différence avec Bohr qui mentionnait au moins, en plus de la reproduction, l'auto-préservation, différence à laquelle on peut ajouter par exemple l'absence de référence aux aspects téléologiques des phénomènes biologiques chez Delbrück. Son approche était en outre essentiellement *indirecte*, *quantitative* et *statistique*. Enfin, elle présupposait que la compréhension de la duplication génétique devait être étudiée à l'aide du cas le plus *simple* : les phages. Mais en quoi le cas des phages pouvait-il être pensé comme « simple » ?

Aux yeux de Delbrück, la simplicité de la duplication génétique chez les phages tenait à leur « relative indépendance » par rapport à la complexité de la cellule. Autrement dit, le phage étant pensé comme partiellement indépendant de la cellule, il semblait possible de l'isoler dans une certaine mesure, isolement qui permettrait en principe de mieux manipuler l'objet (le phage) et le phénomène (la reproduction). En 1951, Luria résumait très bien cette position.

Il [le chercheur travaillant sur un phage] n'est pas limité comme il le serait s'il s'occupait d'unités intégrées de reproduction au niveau cellulaire, mais il peut contrôler jusqu'à un certain point ce qui rentre dans ses cellules. Pour cette raison, les méthodes de la virologie pourraient conduire plus directement à régler le

colonie de singes pour faire suite aux expérimentations sur les tumeurs de souris avec des lysats de bactéries, et pour préparer les essais cliniques sur l'humain. Ellis pensait que de telles applications étaient prématurées en l'absence d'une compréhension fondamentale des phénomènes biologiques impliqués. Cette différence de philosophie scientifique mena finalement à la résiliation du soutien financier d'Ellis en 1941 » (Summers 1993, pp. 264-265).

problème du mode de réplication du matériel génétique. (Luria 1951, p. 463, *in* Olby 1994, pp. 266-267).³¹

Ce qui caractérise donc l'approche qu'on dira ensuite moléculaire recherchée par Delbrück et partagée par d'autres membres du Groupe du Phage, c'est donc avant tout une prise de distance avec la complexité cellulaire, et donc avec l'approche biochimique.³² La cellule, selon les mots de Lily Kay, était alors conçue comme une « boîte noire » dont on testerait statistiquement les réactions, sans chercher à savoir – et sans, pensait-on, avoir besoin de savoir – ce qui se passait à l'intérieur de la boîte noire (Kay 1985 ; Summers 1993 ; Creager 2002 pp. 199-200).

Ce que Delbrück retient essentiellement de l'approche de Bohr serait donc la nécessité d'un changement de perspective dans les recherches en biologie, comme cela a été le cas en physique où la mécanique quantique a dû rompre avec la causalité telle qu'elle était pensée par la physique « classique », et établir le « principe de complémentarité. » En biologie, le changement de perspective se construirait par différence avec l'approche biochimique.

L'étude des molécules constituant les êtres vivants pouvait être poursuivie aussi loin que possible, elle ne mènerait malgré tout jamais à la compréhension du phénomène de la vie. La vie ne pourrait être comprise que grâce à un point de vue totalement nouveau, complémentaire des approches déjà existantes. (Morange 2003, p. 56).

³¹ Olby synthétise très bien cette conception des phages comme unités génétiques *individuelles et libres*, par opposition à des unités génétiques *intégrées dans la cellule*. « Le virologue travaillant avec le phage avait affaire à des particules génétiques individuelles, *du moins c'est ce qu'il lui semblait*, et était libéré des complications d'un système génétique organisé [la cellule]. De plus, à la différence du bactériologiste et du cytogénéticien, il pouvait manipuler ce monde infra-cytologique » (Olby 1994, p. 266. Je souligne).

³² Olby montre que la critique de Delbrück envers l'analyse chimique et en particulier l'approche de la chimie structurale, n'était pas une attitude « de principe » (Olby 1994, p. 276). Elle était motivée par différentes raisons, notamment par le fait qu'il faudrait, au chimiste structural qui voulait analyser les gènes notamment par la cristallographie à rayons X, de nombreuses molécules similaires et stables pour obtenir des résultats fiables. Or, « comment [le chimiste] pourrait-il espérer extraire des quantités suffisantes d'un gène si celui-ci n'existe dans le chromosome qu'en un exemplaire ? » (Olby 1994, p. 276).

C'est en grande partie cette approche qui a façonné les recherches du Groupe du Phage sur la reproduction et la manière dont les phages étaient pensés.

4.2.3. Les phages comme modèles et le problème de leur nature

Nous avons déjà expliqué en quoi le choix des phages comme modèles pour comprendre la reproduction et le mécanisme héréditaire était motivé par leur simplicité. Ce choix était motivé par d'autres raisons. Les phages infectent des bactéries où ils se multiplient rapidement, ce qui rend les expérimentations plus rapides et aisées. De plus, ils présentent des analogies avec les particules élémentaires de la biologie (les gènes) notamment du fait de leur duplication, tout en étant probablement plus petits (selon certaines études dont celles de Delbrück lui-même avant la naissance du Groupe du Phage). Les phages pouvaient donc apparaître comme plus élémentaires. Enfin, les phages avaient déjà fait l'objet de nombreuses études et l'on disposait de méthodes simples pour les étudier, par exemple la méthode des plages de lyse (Morange 2003, p. 59).

Cependant, on peut se demander si ce choix était aussi lié à une certaine représentation de la nature des phages, en particulier de leur nature vivante ou non vivante. Le choix des phages comme modèle pour étudier la duplication génétique présupposait-il de leur attribuer une certaine nature ? Les membres du Groupe du Phage devaient-ils supposer que les phages étaient des organismes (ou plutôt des microorganismes) ou du moins des êtres vivants (des « molécules vivantes ») pour que les phages puissent être pensés comme modèle pour l'étude de la duplication génétique ? La question est donc ici de savoir quel lien unit le modèle à la cible.

Il existe de nombreux types de modèles en biologie, et certains modèles peuvent tout à fait aider à comprendre un phénomène biologique sans être eux-mêmes un être vivant. En laissant de côté le cas des organismes modèles où c'est (du moins en partie !) parce que l'organisme est un être vivant qu'il est un modèle, et le cas des modèles abstraits comme celui de l'opéron lactose par exemple, on peut mentionner des

modèles du vivant « non vivants » : la machine comme modèle de l'organisme, ou l'autocatalyse de l'enzyme comme modèle pour la réplication génétique. Dans ces deux cas, il n'est pas nécessaire de supposer que le modèle est lui-même vivant pour qu'il puisse permettre d'étudier et de mieux comprendre la cible. Podolsky a cependant montré que l'utilisation des virus comme modèle pour comprendre l'origine de la vie – entendue comme origine de la reproduction dans le cadre de l'approche nucléocentrique (Podolsky 1996 ; voir le chapitre 2 de cette thèse) – était souvent associée à l'idée que les virus étaient eux-mêmes des formes de vie ou du moins, comme Haldane le supposait par exemple, des formes de « demi-vie ».

Les phages devaient-ils donc être pensés comme vivants pour aider à comprendre un mécanisme fondamental à la vie ? Selon Angela Creager, la réponse, de manière « quelque peu paradoxale », est non.

La construction des virus comme systèmes expérimentaux pour comprendre les 'secrets de la vie' était quelque peu paradoxale ; ses partisans n'ont jamais affirmé que les virus étaient vivants. C'était plutôt la simplicité des virus en tant que parasites, le fait qu'ils semblaient n'être que de *simples* molécules se multipliant de manière autonome, qui invitait à les étudier pour comprendre le processus de la reproduction, et ainsi illuminer la nature physique et chimique des gènes. (Creager 2002, pp. 185-186)

Nous sommes d'accord ici pour dire avec Creager que cela a quelque chose de surprenant de choisir un système expérimental considéré comme non vivant pour étudier les « secrets de la vie ». Cependant, l'affirmation de Creager sur le fait que les chercheurs utilisant les virus comme systèmes expérimentaux n'ont « jamais affirmé que les virus étaient vivants » est contestable, comme le montrent par exemple les études que Stanley a faites du virus de la mosaïque du tabac. Comme l'a montré le chapitre 3 de cette thèse, Stanley pensait les virus comme des entités vivantes. Il ne semble donc pas qu'il faille *logiquement* penser aux virus comme vivants pour les étudier comme modèles de la réplication, mais c'est ce qui sous-tendait les recherches de Stanley. Qu'en était-il des phages au sein du Groupe du Phage ?

Dans les années 1930, les phages étaient de manière très probable majoritairement vus comme des enzymes et non comme des êtres vivants (organisme ou non). Pour soutenir cette idée, Summers s'est tourné vers l'étude de manuels de bactériologie représentatifs des années 1930, qui reflètent, quoique de manière différente, la forte représentation de la conception de Bordet et Ciuca du phage comme une enzyme lytique endogène (sur d'Hérelle, Bordet et Ciuca, voir le chapitre 2 de cette thèse). Sur cinq manuels de bactériologie (entre 1929 et 1936) consultés dans la librairie de l'Université de Yale, deux d'entre eux – écrits respectivement par Burnet et Stanhope Bayne-Jones qui menaient tous deux des recherches sur les phages dans les années 1930 (sur les travaux de Burnet, voir le chapitre 3 de cette thèse) – défendaient la conception de d'Hérelle qui voit les bactériophages comme des parasites intracellulaires obligatoires semblables aux virus. Les trois autres manuels soutenaient au contraire la conception de Bordet et faisaient du phage une enzyme lytique endogène. Cependant, « même les deux textes en faveur du modèle de d'Hérelle reconnaissent qu'il s'agissait d'une vision minoritaire, mais néanmoins probablement vraie » (Summers 1993, p. 265 et note 37).

La conception du bacteriophage dans les années 1930, comme une enzyme et non comme un virus (pensé alors essentiellement comme un être vivant, semblable aux microorganismes connus ou d'une organisation sensiblement différente, comme le montre l'exemple du modèle de la micelle de D'Hérelle exposé dans notre chapitre 2), s'appuyait à la fois sur des découvertes et sur des personnalités.

Les découvertes de l'activation enzymatique par protéolyse suggéraient des modèles plausibles pour l'activation autocatalytique d'enzymes endogènes. Les partisans de ces théories étaient des scientifiques hautement connus occupant des postes importants (Bordet, Northrop, et Philip Hadley). Les défenseurs du modèle du virus étaient, à l'inverse, un groupe désorganisé et controversé, mené par d'Hérelle qui venait juste de quitter Yale, vexé, pour se rendre à Tbilissi, et par Frank Macfarlane Burnet depuis la lointaine Australie. (Summers 1993, p. 265)

En dépit de cette vision majoritaire des phages comme enzymes, il semble que les membres du Groupe du Phage soient partis de l'idée que les phages étaient des virus,

des microorganismes parasitiques. Dans son chapitre de l'ouvrage en l'honneur de Delbrück, le généticien August (Gus) H. Doermann indique que, dans les années 1940, les virus de bactéries étaient vus par les « biologistes prémoléculaires » comme des microorganismes parasitiques dont le cycle n'était compris que de manière superficielle. Et il ajoute que cette conception était soutenue par les études sur la mutation virale faite par Luria et Hershey dans les années 1940, ou encore par la démonstration, par Delbrück et Bailey en 1946, de l'existence d'une recombinaison génétique entre phages (Doermann 1966, p. 79 ; Luria 1945 ; Delbrück & Bailey 1946 ; Hershey 1946). Mutation et recombinaison génétique semblaient placer les phages dans la catégorie des microorganismes, tout comme les travaux sur la variation de la virulence à la fin du 19^e siècle avaient fortement contribué à « aligner » les microorganismes sur les autres êtres vivants (Mendelsohn 2002, p. 3 ; voir également Summers 1991).

Étant donné la vision majoritaire à l'époque, l'existence d'une telle conception des phages comme microorganismes parasitiques au sein du Groupe du Phage peut paraître surprenante. On peut l'expliquer par l'influence de d'Hérelle sur le Groupe du Phage, et sur Delbrück en particulier. Cette influence tiendrait tout d'abord à une affinité de style, soulignée à la fois par les historiens Lily Kay et William Summers (Kay 1985 ; Summers 1993).

Cet appel [de d'Hérelle] à la simplicité logique de la nature plutôt qu'à ses aspects empiriques et complexes a été identifié [par Kay] comme un thème majeur de l'approche que Delbrück avait de la biologie dès le début du séminaire à Berlin en 1932. D'Hérelle parlait à Delbrück ; Northrop et Bordet non. De manière répétée dans ses premiers articles, il montrait qu'il vérifiait ce qu'il appelait « le schème de d'Hérelle. » (Summers 1993, p. 267)

Mais en outre, selon Summers, le Groupe du Phage devait supposer que les phages étaient des « virus » pour en faire un modèle de la duplication génétique.

Pour que Delbrück puisse trouver l'organisme approprié à son objectif [*the right organism for the job*], il devait accepter le concept du bactériophage comme virus. S'il avait accepté la conception de Northrop et de Bordet selon laquelle le

phénomène du bactériophage résultait de l'activation d'une enzyme lytique latente, l'étude du phage n'aurait pas été pertinente pour le problème en question [l'étude de la nature et de la duplication du gène]. (Summers 1993, p. 265).

Cette affirmation de Summers est pourtant ambiguë. Accepter « le concept du bactériophage comme virus », était-ce, pour Delbrück, la même chose que faire du phage un microorganisme vivant ? Ou était-ce simplement adopter une conception parasitaire et exogène du phage, sans s'avancer davantage sur sa nature vivante ou non, organisme ou non ? De plus, l'affirmation de Summers sur la *nécessité* de concevoir le phage comme un virus pour en faire un modèle de l'étude de la duplication génétique est en partie discutable. Si l'on se rappelle que le paradigme sous lequel était pensé le gène dans les années 1930 et 1940 était celui de la protéine, comme l'ont souligné Olby et Kay (voir section 4.1), il était tout à fait possible de penser la duplication génétique sur le modèle de l'autocatalyse enzymatique, comme l'a par exemple fait Stanley à certains moments (voir chapitre 3).

Ces remarques nous conduisent à nuancer l'idée que les membres du Groupe du Phage soient partis de l'idée que les phages étaient des microorganismes. Les phages étaient considérés comme des « virus », mais le terme virus était-il associé à l'idée d'un microorganisme ? Ce n'était probablement pas exactement le cas.

En effet, il semble que Delbrück, influencé par les travaux de Stanley publiés en 1935 sur l'association du virus de la mosaïque du tabac (VMT) à une protéine autocatalytique (voir chapitre 3) ait d'ailleurs commencé par étudier la duplication génétique en partant d'une analogie avec la reproduction autocatalytique de molécules. En 1939, Ellis et Delbrück parlaient des virus en termes de molécules et non d'organismes. « Certaines molécules de protéine de grande taille (les virus) possèdent la propriété de se multiplier au sein d'organismes vivants » (Ellis & Delbrück 1939, p. 365). Et comme l'écrit Olby, à la fin des années 1930, après les travaux avec Timofeef-Ressovsky et Zimmer et ceux avec Ellis, Delbrück avait mis en place les conditions pour « l'étude quantitative de *cette reproduction autocatalytique de*

molécules de protéines » (Olby 1994, p. 277 ; je souligne). Olby souligne en outre l'influence de Stanley dans l'approche de Delbrück, qui a conduit Delbrück à la rédaction d'une note intitulée « L'Enigme de la vie » en 1937 (Delbrück 1937).³³

Ce qui attirait Delbrück envers le VMT [virus de la mosaïque du tabac] était le fait que les préparations de Stanley montraient une grande uniformité de comportement – elles migraient avec une vitesse uniforme dans l'appareil d'électrophorèse, leur infectivité n'était pas affectée par la recristallisation, elles donnaient des résultats reproductibles – elles étaient des *molécules de protéines qui pouvaient se reproduire elles-mêmes en utilisant la cellule hôte comme un milieu nutritif*. Ici se tenait une approximation proche du vrai phénomène et seulement du vrai phénomène – la réplication non voilée par les complexités de la recombinaison » (Olby 1994, pp. 277-278 ; je souligne ; voir aussi Helvoort 1994b).

Outre l'influence de Stanley, celle du généticien Hermann Joseph Muller, dont on a déjà noté qu'il avait sans doute inspiré en partie les travaux de Timofeëff-Ressovsky, Zimmer et Delbrück, permettait, par l'analogie faite entre les virus et les gènes et par la recherche du gène comme d'une entité matérielle et non opérationnelle, d'envisager les virus comme semblables aux gènes, ceux-ci ayant été décrits par Muller dans les années 1920 comme étant la « base de la vie » (Muller 1929 ; Creager 2002, pp. 188-191 ; voir le chapitre 2 de cette thèse). Mais surtout, les gènes étaient alors, pour ceux qui cherchaient à les rattacher à une entité matérielle, souvent rattachés aux protéines. Les virus pouvaient donc ne pas être pensés comme des organismes, mais bien comme des (grandes) molécules (de protéine ou de nucléoprotéine).

Ainsi, dans les premières années après la naissance du Groupe du Phage, soit le milieu des années 1940, les phages étaient certes considérés par les membres du groupe comme des *virus*, comme le souligne Summers, mais cela ne voulait pas dire que ce mot, « virus », était clairement et définitivement associé à un microorganisme. Il pourrait désigner soit un microorganisme – sur la base des expériences de mutation

³³ Cette note, intitulée « Réflexion préliminaire sur le sujet 'L'Enigme de la Vie' », a été réimprimée en tant qu'appendice de la lecture de Delbrück pour la réception du Prix Nobel qu'il partageait avec Luria et Hershey en 1969 (Delbrück 1970, pp. 1312-1315 ; également disponible sur le site des Prix Nobel : http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1969/delbruck-lecture.html).

et de recombinaison –, soit une grande molécule de protéine – sur la base des travaux de Stanley ou dans la continuité d'une analogie dessinée notamment par Muller dès les années 1920. Il existait donc une certaine ambiguïté sur la nature des virus, et donc des phages, au sein même du Groupe du Phage.

La note sur « l'Enigme de la vie » rédigée en 1937 par Delbrück semble indiquer qu'au moins Delbrück était prêt à envisager les virus sous un double aspect – même si cela peut sembler paradoxal : à la fois comme des molécules *et* comme des organismes. Car il donne dans cette note des raisons expliquant qu'il considère les virus à la fois « comme » des molécules et « comme » des organismes. Comme les molécules, les virus cristallisés peuvent conserver indéfiniment leurs propriétés physico-chimiques et leur infectiosité. Et ils sont également semblables aux organismes car il est en effet plus rationnel de penser que la multiplication du phage (et des virus en général) est un « accomplissement autonome » (où la cellule joue seulement un rôle de protection et de nutrition) et non une production cellulaire. L'argument de l'auteur est qu'il est très improbable que la cellule puisse « faire la synthèse exacte d'une molécule compliquée et énorme qui est complètement étrangère à l'hôte » (Delbrück 1937, pp. 1312-1313). La position de Delbrück semble donc paradoxale, mais il semble qu'il faille comprendre ici, non que les virus *étaient* à la fois molécule et organisme, mais qu'ils étaient *pensables* à la fois comme molécule et organisme.

Cette ambiguïté est décrite d'une tout autre manière par Thomas F. Anderson, membre du Groupe du Phage célèbre pour ses études des phages à l'aide du microscope électronique.³⁴ Anderson décrit en 1966 la confusion qui pouvait régner

³⁴ « Le microscope électronique, inventé et perfectionné en Allemagne entre 1931 et 1940, a été utilisé pour la première fois pour l'étude des virus en 1939 par Kausche et al., et leur résultats ont rapidement été vus comme une avancée majeure dans la construction de l'identité des virus » (Summers 2014, p. 31 ; Rasmussen 1997 ; Levaditi & Bonét-Maury 1942 ; Kausche et al. 1939). Ainsi, lorsque Anderson commence à étudier les bactériophages à l'aide du microscope électronique au début des années 1940, ceux-ci avaient déjà été étudiés par Helmut Ruska et par Pfankuch et Kausch (Anderson 1966, p. 64). L'usage du microscope électronique a apporté de forts arguments en faveur de l'idée que les phages étaient des entités particulières, dont la forme s'apparentait parfois à celle des spermatozoïdes. Cependant, cet usage était lié aux dangers des artefacts et aux débats sur l'interprétation des images (sur ce point, voir Anderson 1966 par exemple). Anderson synthétise ainsi l'apport du microscope électronique aux recherches du Groupe du Phage : « il me semble que le rôle initial du microscope électronique était de nous donner des objets concrets sur lesquels raisonner, plutôt que des symboles

sur la nature des virus au moment de la rédaction, avec Luria et Delbrück, d'un article qui devait paraître en 1943.

Il faut se rappeler que nous étions à l'époque en train de tâtonner pour trouver une place aux virus dans l'ordre des choses vivantes (ou non vivantes). [...] la plupart des chercheurs étaient convaincus que les virus étaient tout du moins particulières, plutôt que non particulières (peu importe ce que *cela* pouvait être), et nos micrographes obtenus à l'aide du microscope électronique confirmaient amplement cette conviction. La cristallisation du virus de la mosaïque du tabac par W. M. Stanley a conduit de nombreux chercheurs à considérer les virus cristallisables comme des molécules. Nos images n'étaient pas destinées à réfuter cette conception, mais nous avons écrit que, « bien que cela ne cause aucun tort d'appeler les virus 'molécules', une telle terminologie ne doit pas influencer nos vues quant au statut biologique des virus, qui doit encore être élucidé. » (Anderson 1966, p. 66)

Dans l'article final paru en 1943, Luria, Delbrück et Anderson mettaient même en garde contre le sens que l'on pouvait donner au mot « molécule », et soulignaient la flexibilité du concept de molécule.

Il faut cependant garder à l'esprit que le concept de molécule est flexible lorsqu'il est appliqué à des structures telles que les virus. Lorsque nous parlons d'un composé fait d'une longue chaîne comme d'une molécule, ni sa configuration ni même sa composition ne sont tenus pour nécessairement définis. Les ambiguïtés seront multipliées si des structures encore plus compliquées, dont les parties ne sont pas toutes reliées par des liaisons de valence primaire, sont envisagées. De

abstraites tels T1, ou T2. Il nous montra vite qu'il existe de nombreux types ou familles de bactériophages, chacun avec son individualité morphologique. Le microscope électronique ôta ainsi le mystère de l'apparence des particules de phages, mais seulement pour y substituer les mystères plus profonds de l'organisation des particules, des fonctions de chacune de leurs parties, et de pourquoi les particules semblent rester à la surface de l'hôte au lieu de plonger en lui comme le ferait un parasite respectable. On a vu que la résolution de ces mystères requérait l'application intelligente de méthodes additionnelles de recherche – le microscope peut seulement suggérer des solutions, pas les confirmer » (Anderson 1966, p. 77). Sur l'apport du microscope électronique à la connaissance des virus, on pourra consulter par exemple le chapitre de l'ouvrage de Chastel consacré à l'histoire des virus (Chastel 1992 ; voir aussi Grafe 1991). Sur la contribution de la microscopie électronique à l'élaboration d'un concept moderne de virus et à un « réarrangement du monde élevé à la sphère du visible », nous renvoyons à l'article de Helvoort et Sankaran (2018 ; la citation provient du résumé de l'article).

telles 'molécules' partageront avec les entités vivantes l'impossibilité de délimiter sans ambiguïté quels atomes lui appartiennent, et lesquels ne lui appartiennent pas. (Luria, et al. 1943, p. 64)

Dans cet article, les auteurs envisageaient donc que le terme molécule, pris dans un certain sens et appliqué à certaines structures, puisse être associé à des propriétés qui sont celles des êtres vivants.

Les phages pouvaient ainsi être, sous l'influence de d'Hérelle, mais aussi de Burnet – dont le Groupe du Phage connaissait les travaux sur les phages (Sankaran 2010 ; voir le chapitre 3 de cette thèse) – pensés comme des virus au sens de microorganismes parasitiques ; ou ils pouvaient être, selon un modèle qui se référait essentiellement à Stanley, pensés comme des molécules de protéines autocatalytiques ou du moins capables de duplication génétique.

En dépit de ces ambiguïtés sur le statut biologique des virus, il semble que l'essentiel pour les membres du Groupe du Phage était, au-delà de la dichotomie entre organisme et molécule, de pouvoir penser les phages comme ayant une certaine *indépendance* par rapport à l'hôte, et non comme des produits cellulaires. C'était là peut-être plus un présupposé méthodologique qu'une affirmation ontologique sur l'indépendance des phages. Il fallait pouvoir isoler en partie les phages et leur répliquer du tout de la cellule hôte pour que les phages soient de bons modèles pour l'étude de la répllication, et non de bons modèles du métabolisme cellulaire ou de ses perturbations.

Delbrück, décrivant en 1970 l'approche qu'il avait à la fin des années 1930, résumait ce présupposé méthodologique.

Nous voulons considérer la répllication des virus comme une forme particulière de la répllication primitive des gènes, dont la séparation d'avec la nutrition fournie par l'hôte devrait en principe être possible. (Delbrück 1970, p. 1315, *in* Olby 1994 p. 278 ; voir aussi Summers 1993, note 24 p. 261)

L'indépendance du phage, pensée ici comme une dépendance nutritive potentiellement facultative – indépendance qui allait justement être réinterrogée et

redéfinie par les recherches sur la réplication des phages – était ce qui devait distinguer les virus (phages compris) des gènes et faire des premiers un bon modèle des derniers.

Avant d'illustrer l'importance, pour le Groupe du Phage, de l'indépendance des phages, on peut s'arrêter rapidement sur l'emploi de l'adjectif « primitif » ici par Delbrück. La réplication des virus serait une « forme particulière de la réplication primitive des gènes ». L'emploi de cet adjectif montre toute la complexité du statut de modèle des phages pour le Groupe du Phage, ou au moins pour Delbrück. Les phages étaient principalement un modèle opératoire, permettant d'étudier la réplication des gènes sur la base d'une analogie entre gène et phage, mais ils pouvaient peut-être également constituer un modèle phylogénétique, fondé sur une analogie entre la réplication des phages et ce qu'a pu être la réplication primitive des gènes, avant qu'elle ne prenne place dans le tout complexe des cellules actuelles (Podolsky 1996). Cela ne faisait pas forcément des virus des êtres vivants primitifs, mais cela faisait de la réplication virale un phénomène proche de la réplication primitive des gènes.

La proximité entre l'approche de Muller et celle de Delbrück est ici frappante. En 1941, Muller concluait ainsi le Symposium de Biologie Quantitative de Cold Spring Harbor consacré aux gènes et aux chromosomes.

La caractéristique la plus fondamentale – et en réalité l'unique caractéristique distinctive – du gène est [...] qu'il produit, dans son installation protoplasmique, une copie de lui-même, à côté de lui-même, et que, lorsque sa propre structure [*pattern*] en vient à être changée, la copie qu'il construit alors est fidèle au nouveau soi [...] Théoriquement, nous devrions être capable de remonter l'évolution de ce matériel jusqu'à l'état où il existait seul, sans protoplasme de sa propre construction. Un tel état primitif est essentiellement représenté aujourd'hui par les phages et autres virus » (Muller 1941, p. 290, *in* Creager 2002, p. 191).

4.2.4. L'indépendance des phages : modification progressive d'un présupposé essentiel du Groupe du Phage

Le présupposé méthodologique qui faisait des phages des « virus » au sens d'entité infectieuse *extérieure* à la cellule et *indépendante, au moins partiellement*, de celle-ci pour sa réplication, a joué un rôle essentiel dans les débats au cours des années 1940 sur la nature des bactériophages et du phénomène de « lysogénie » ou « lyse transmissible », pour ne citer que deux des noms donnés au phénomène. Ces débats faisaient intervenir notamment les époux Wollman (voir le chapitre 3 de cette thèse), les membres du Groupe du Phage, et les partisans du bactériophage comme enzyme lytique produite par la cellule, notamment John H. Northrop et Albert P. Krueger (Helvoort 1994b).

Helvoort a souligné l'importance de la dichotomie, au sein de ces débats, entre entité exogène et produit cellulaire endogène – la position des époux Wollman représentant à cet égard une tentative de compromis selon Helvoort (1994b), tout comme celle de Burnet et de ses collaborateurs (voir les chapitres 2 et 3 de cette thèse). Mais il nous semble que le cœur de l'opposition résidait surtout dans l'opposition entre indépendance et dépendance (par rapport à la cellule hôte). Le Groupe du Phage devait penser les phages comme au moins partiellement indépendants de la bactérie hôte afin que ceux-ci puissent être un modèle *simple* pour l'étude des gènes. Cependant, au présupposé méthodologique d'une indépendance du phage par rapport à la bactérie s'est progressivement substitué un ensemble de discussions sur le *type de dépendance* du phage envers la bactérie. C'est ce que nous voulons montrer ici.

Parmi les arguments avancés notamment par Northrop et Krueger, on peut souligner l'idée que la lyse des bactéries était déterminée par un certain « dosage » de phages, ou plus précisément elle avait lieu quand un certain ratio entre bactéries et bactériophages était atteint, 125 dans le cas de la bactérie *Staphylococcus aureus* (Krueger & Northrop 1931). Autrement dit, la lyse n'était pas le résultat d'une *action* particulière d'une entité exogène, mais le résultat d'une (trop grande) *quantité*. Cette

idée semblait confirmée par le fait qu'une culture bactérienne pouvait être lysée très rapidement si l'on ajoutait un excès de phage purifié. La rapidité de la lyse empêchait d'en rendre responsable la multiplication des phages, qui nécessitait davantage de temps. La lyse ne pouvait donc pas résulter, pour Northrop et Krueger, de la multiplication à l'intérieur de la bactérie d'une entité infectieuse (Krueger 1936). De plus, le phénomène de la lysogénie, où l'on observe la lyse de bactéries en l'absence d'une contamination par les bactériophages, semblait être une preuve que ceux-ci étaient des produits bactériens. Enfin, des précurseurs d'enzymes ayant été isolés par Northrop et ses collègues, il devenait possible de postuler un mécanisme d'autocatalyse pour la production des bactériophages, semblable à celui des enzymes. Un précurseur, qui n'a aucune activité enzymatique, peut être converti en enzyme active en présence d'une enzyme active. Il ne restait plus qu'à isoler un précurseur du bactériophage, ce que Krueger a affirmé avoir trouvé, mais sans que l'on puisse reproduire ses travaux et résultats (Northrop 1937 ; Krueger & Mundell 1938 ; Krueger & Jane Scribner 1939 ; Helvoort 1994b, pp. 106-108).³⁵

Parmi les arguments que les membres du Groupe du Phage – de manière plus ou moins unanime comme nous le verrons – opposaient à l'approche « endogène » de Northrop et Krueger (Helvoort 1994b), il y avait d'abord les expérimentations qui montraient que la lyse avait bien lieu après infection par le phage, ce qui suggérait une entité exogène. Cela semblait également indiquer que la lyse n'était pas le résultat d'un certain ratio entre phages et bactéries : les expériences de Ellis et Delbrück l'avaient déjà montré (Ellis & Delbrück 1939).³⁶

En outre, là où Krueger voyait dans la lyse résultant rapidement d'un ajout en excès de phages purifiés une preuve que la lyse de la bactérie n'avait pas de rapport avec la

³⁵ Pour une analyse approfondie de ces débats, voir les travaux de Helvoort, indiqués dans la note 19 de l'article cité ici (Helvoort 1994b). On peut cependant noter que Helvoort présente la conception de Delbrück envers les phages comme étant celle des « plus simples organismes », alors que, comme on l'a vu, la conception de Delbrück est plus ambiguë. En outre, Helvoort laisse de côté l'appartenance de Delbrück au Groupe du Phage, ce qui nous semble dommage, étant donné que cela laisse de côté les débats à l'intérieur de ce groupe.

³⁶ On peut noter que le Groupe du Phage a même remis en question la méthode de quantification utilisée par Krueger, qui, selon Delbrück notamment, ne permettait pas distinguer entre phages intracellulaires et phages extracellulaires (Delbrück 1942).

formation du bactériophage, Delbrück proposait une autre interprétation. Certes ce type de lyse ne résultait pas de la formation et multiplication des phages, mais cela n'empêchait pas de concevoir les phages comme des entités exogènes et indépendantes. En effet, selon Delbrück, les phages, du moins certains d'entre eux, pouvaient causer une « lyse de l'extérieur », sans formation de phages, lyse qui résultait probablement de l'adsorption d'un très grand nombre de phages, ce qui pouvait tuer la bactérie. Selon Delbrück, cette « lyse de l'extérieur » était différente mais compatible avec l'existence du phénomène plus couramment observé de « lyse de l'intérieur », qui suivait la multiplication des phages à l'intérieur de la bactérie (Delbrück 1942).³⁷

Enfin, la lysogénie était considérée par Delbrück et Luria notamment comme un artefact, résultant soit d'une contamination des cultures bactériennes, soit d'une mutation des bactéries de résistantes à susceptibles aux phages (Delbrück 1946, Luria et Delbrück 1943). Cette position a consterné de nombreux biologistes, dont André Lwoff (Lwoff 1971, pp. 14-15 ; Creager 2002, p. 198). Comme l'indique Helvoort,

rétrospectivement, Jacques Monod allait écrire que Delbrück attachait peu de valeur aux travaux de Macfarlane Burnet, André Gratia, Eugène Wollman, et Louis den Dooren de Jong sur les bactéries lysogènes : « Il refusait de croire au phénomène lui-même qu'il attribuait à des contaminations non reconnues. » (Helvoort 1994b, p. 111 ; voir également Monod 1971)

Les phages étaient ainsi considérés de manière catégorique comme des entités infectieuses exogènes, et il n'existait aucun précurseur à l'intérieur de la bactérie. Les phages *devaient* être indépendants.

Cependant, cette indépendance, revendiquée avec obstination notamment par Delbrück, faisait pourtant l'objet de discussions au sein du Groupe du Phage. L'article écrit par Luria, Delbrück et Anderson en 1943 et les débats qui ont précédé sa rédaction, retranscrits en 1966 par Anderson, en sont un exemple (Anderson 1966).

³⁷ Pour des précisions sur le phénomène de la « lyse de l'extérieur » [*lysis from without*], la manière dont elle est comprise aujourd'hui et son rôle thérapeutique, on pourra consulter l'article de Stephen T. Abedon (Abedon 2011).

Cet article apportait aussi un argument contre l'idée de précurseur. L'un des objectifs principaux était de montrer que les particules observées au microscope électronique suite à l'infection, séparément, de bactéries *Escherichia coli* par deux phages (appelés alors α et γ , puis renommés T1 et T2)³⁸ correspondaient bien aux particules des phages et non à des constituants bactériens.³⁹ Les expérimentations de Luria, Delbrück et Anderson avaient montré que l'infection d'*E. coli* par α donnait naissance, après un certain temps (13-17 minutes) à 140 unités de virus par cellule infectée ; dans le cas d'une infection par γ , ce nombre (après 21-25 minutes) était de 135 (Luria et al. 1943, p. 58). Si le modèle du précurseur était correct, alors

une bactérie non infectée de la souche considérée ici devrait contenir en moyenne 140 particules précurseurs de virus α et 135 particules précurseurs de virus γ . Les images montrent clairement que ce n'est pas le cas, puisque les bactéries lysées par γ ne montrent aucune preuve de la présence de particules de virus α , et vice versa. (Luria et al. 1943, p. 65)

Cet argument, fondé sur l'idée que les précurseurs devraient pouvoir être observés si une bactérie susceptible au phage correspondant était lysée, a pourtant été discuté par les auteurs en amont de la publication. Anderson avait objecté qu'il était possible que les deux virus aient le même précurseur, qui serait converti en l'un ou l'autre virus. Il concluait ainsi au début des années 1940 qu'il semblait

un peu prématuré d'avancer très loin dans des théories définitives de la croissance du virus pour le moment, alors qu'il devrait être possible d'obtenir des preuves définitives dans un futur proche. (Anderson 1966, p. 66)

Anderson ne semblait donc pas rejeter ici l'idée que le phage puisse être un produit endogène, et que sa croissance puisse s'expliquer par l'activité bactérienne. Delbrück, avec lequel Luria était d'accord, répondit à cette objection en argumentant qu'un

³⁸ Sur la nouvelle dénomination et classification des phages, voir Creager 2002, p. 208, et Brock 1990.

³⁹ Creager souligne l'importance des différences entre les systèmes expérimentaux employés par Delbrück et les membres du Groupe du Phage et ceux employés par Northrop, Krueger et leurs collègues, ces systèmes ayant grandement influencé les interprétations de la nature des phages et de leur multiplication. En particulier, Creager note que les phages utilisés n'étaient pas les mêmes, ceux de Delbrück infectant *E. coli* tandis que celui de Northrop infectait *S. aureus* (Creager 2002, p. 198).

précurseur qui ne ressemblerait pas à ce dont il est le précurseur n'aurait aucun sens (Anderson 1966, p. 67), et en insistant sur le peu de crédibilité que la théorie du précurseur de Krueger lui semblait mériter.

Ma position est celle-ci : d'une part Krueger n'a jamais donné de preuve en faveur de sa conception puisque les expérimentations sont basées sur une simple erreur d'interprétation, et d'autre part les images que nous avons ne montrent, parmi les débris bactériens, rien qui ressemble à un phage en devenir. (*Ibid.*, p. 69)

L'écriture de cet article de 1943 a également été l'occasion de discuter la pertinence de l'analogie entre phage et sperme, entre fertilisation et infection. Cette analogie, empruntée à Philip Hadley (Hadley 1928), reposait pour Delbrück et Luria sur la supposition que l'interférence entre virus pourrait être en partie expliquée par le fait qu'un seul virus pénètre dans la bactérie, et qu'il empêche les autres virus d'entrer en rendant la membrane imperméable à ceux-ci, tout comme la membrane de l'ovule est rendue imperméable une fois qu'un spermatozoïde est entré dans l'ovule. Comme l'écrivait une version préliminaire de leur article :

Une telle interprétation, suggérant une analogie avec la fécondation des œufs monospermiqes, pourrait aller dans le sens des théories de la position systématique du virus qui le considèrent comme relié phylogénétiquement à l'hôte plutôt que comme un parasite. (Anderson 1966, p. 67)

Anderson s'étonnait que leur article commun semble présenter cette analogie comme plausible, alors qu'elle allait contre deux hypothèses avancées par les travaux de Luria et Delbrück.⁴⁰ Tout d'abord, en expliquant l'interférence par un changement dans la perméabilité de la membrane bactérienne due au phage infectant, cette analogie avec la fécondation allait contre l'hypothèse récemment avancée par Delbrück et Luria que l'interférence était due à une compétition pour une enzyme clé (Delbrück & Luria 1942). Cette hypothèse est intéressante parce qu'elle montre que la dépendance du virus par rapport à la cellule n'était plus pensée par Delbrück sous le

⁴⁰ Anderson lui-même ne considérait pas cette analogie comme plausible. Il l'étudie en détail dans son article, pour souligner que l'analogie s'écroule complètement lorsqu'on considère les produits des deux relations. Là où les bactéries infectées sont lysées et les phages relâchés en grand nombre, « on n'a jamais été vu l'œuf fertilisé se briser en produisant plus de sperme » (Anderson 1966, p. 68).

modèle d'une dépendance *nutritive* à la manière des microorganismes parasitiques, mais comme une forme plus profonde de dépendance, une dépendance *fonctionnelle* envers la machinerie métabolique de la cellule, donc comme une forme différente de parasitisme.⁴¹

Ensuite, cela semblait aller contre l'idée que le phage était bien une entité *exogène et partiellement autonome* par rapport à la bactérie. Si le phage est pensé sur le modèle du sperme, alors cela ouvre la possibilité d'un lien phylogénétique entre virus et hôte, au sens où c'est ce lien phylogénétique qui explique la relation virus-hôte. En réalité, comme l'indique la réponse de Delbrück et Luria, ceux-ci laissaient ouverte la possibilité d'une telle analogie, mais tout en la considérant comme très distante et peu probable (Anderson 1966, p. 70). Il reste néanmoins surprenant que Delbrück et Luria aient envisagé que le phage puisse être lié phylogénétiquement par la bactérie.

Cet exemple de discussion est intéressant à plusieurs égards. D'une part, il montre un aspect important de l'activité scientifique, où certaines hypothèses sont exclues, d'autres préférées, valorisées, et d'autres encore seulement admises – de plus ou moins bon gré – comme possibles, processus où la subjectivité personnelle est constamment mise à l'épreuve non seulement des faits et des expériences, mais également des critiques et suggestions de la part des autres chercheurs.

D'autre part, on observe aussi comment l'indépendance du phage était progressivement remise en question et débattue au sein même du groupe. L'étude de la reproduction était essentiellement faite en partant de l'idée que les phages étaient un cas plus simple de duplication génétique que celui des gènes intégrés dans la cellule, simplicité liée à une certaine indépendance des phages, dont le statut biologique restait à déterminer. Mais progressivement, cette indépendance a été repensée. Les phages apparaissaient alors comme des entités infectieuses exogènes *seulement partiellement indépendantes* de l'hôte infecté. La dépendance du phage envers la bactérie n'était pas, pour le Groupe du Phage, celle d'un produit bactérien, mais le statut de cette dépendance (nutritionnelle ? fonctionnelle ?) restait à préciser.

⁴¹ Sur l'étude de l'interférence par Luria et Delbrück, et notamment la distinction entre « l'exclusion mutuelle » et « l'effet dépresseur », voir Creager 2002, pp. 200-201.

La discussion entre Delbrück, Luria et Anderson souligne aussi l'importance (et les limites) des analogies. A défaut de savoir quelle était la relation exacte entre virus et hôte, et comment a lieu exactement la multiplication intracellulaire du virus, différentes analogies étaient testées (virus comme parasite, comme sperme, comme facteur de tumeur, comme gène ; voir Anderson 1966, p. 70), à la fois pour éprouver leurs limites mais aussi pour dessiner un programme de recherche (sur le rôle des analogies, voir Creager 2002, chapitre 6, en particulier pp. 247-248). Cependant, l'usage de ces analogies devait aboutir, comme nous le verrons, à leur rejet, afin de construire un nouveau modèle pour la compréhension de l'infection et de la multiplication virales. En 1950, Luria écrivait :

le virus est produit par la seule entité observable, la cellule infectée par le virus, et le mécanisme intervenant entre l'infection et l'apparition d'une nouvelle activité virale ne peut être postulé par analogie. (Luria 1950, p. 507)

Au-delà des analogies possibles entre multiplication virale et autres processus biologiques tels la multiplication par fission binaire d'un parasite intracellulaire, la formation de spermatozoïdes ou la production de tumeurs, il fallait donc pouvoir étudier la multiplication virale *pour elle-même*, de manière plus « directe ». Les travaux du Groupe du Phage sur la reproduction se heurtait pourtant à une difficulté importante. Comme le soulignait August Doermann,

il est difficile d'imaginer qu'en 1946 [...] l'une des principales difficultés dans l'étude du cycle [du bactériophage] était notre complète ignorance de l'état et du nombre de phages intracellulaires. (Doermann 1966, p. 79)⁴²

Comment espérer comprendre la multiplication des phages sans connaître leur état intracellulaire, alors que la multiplication avait lieu dans la cellule ?

⁴² Doermann présente les hypothèses faites par les Wollman, par Norman Pirie ou encore par Luria, toutes cherchant à déterminer la différence entre le phage intracellulaire et le phage extracellulaire (Doermann 1966, p. 79). Cependant, comme le souligne l'auteur, ce n'était là que des conjectures qui manquaient d'une méthode pour accéder directement au phage intracellulaire. Même l'idée que « la multiplication virale pourrait avoir lieu alors que les phages étaient modifiés de manière sensible par rapport à leur état infectieux extracellulaire était à peine plus qu'une conjecture » (*Ibid.*, p. 80).

4.2.5. De la reproduction à la réplication

Le premier objectif était donc de pouvoir déterminer au moins le nombre de phages intracellulaires, à défaut de leur état et de leur activité précise. Doermann lui-même est célèbre pour avoir élaboré, à la fin des années 1940, une méthode, basée sur le principe de la « lyse du dehors » et utilisant notamment du cyanide, permettant de lyser les bactéries infectées à différents moments et ainsi d'observer le nombre de phages à différents moments après l'infection (Doermann 1952). Cette méthode, et d'autres (Doermann 1966, pp. 80-84), ont conduit à deux observations majeures. La première

est que, contrairement à ce qui aurait pu être attendu d'un parasite intracellulaire, la cinétique d'accumulation des particules infectieuses de phages n'était pas exponentielle, mais linéaire. (Doermann 1966, p. 84)

Un parasite intracellulaire « classique » (c'est-à-dire un microorganisme parasite) aurait en effet eu une croissance exponentielle du fait d'une multiplication par fission binaire. Les phages n'étaient donc peut-être pas des parasites intracellulaires semblables à ceux connus.

La seconde observation, encore plus importante selon l'auteur, était celle d'une phase suivant l'infection (correspondant environ à la moitié de la période latente, c'est-à-dire la période entre l'infection et la libération des phages), pendant laquelle les particules infectant la cellule n'étaient pas présentes ou introuvables. Cette phase fut appelée « éclipse » – et l'état dans lequel le phage était modifié appelé « état végétatif » – mais sans que l'on puisse savoir exactement ce qui se passait pendant cette phase. Les travaux de recombinaison génétique entre phages menés par Hershey et Rotman permettaient de savoir que pendant cette phase, des recombinaisons avaient lieu entre phages, et donc que, probablement, la réplication avait lieu à ce moment-là également (Hershey & Rotman 1949).⁴³ Mais la clarification de cette phase

⁴³ Doermann précise cette affirmation, car on pourrait très bien penser que les recombinants sont formés avant la réplication, celle-ci pouvant donc avoir lieu à n'importe quel moment après la phase d'éclipse. Or ce n'est pas le cas, car « si les recombinants trouvés peu de temps après l'infection avaient

d'éclipse, son « interprétation moléculaire », a dû attendre les travaux de Hershey et Chase à l'aide de marqueurs radioactifs.

En 1952, Alfred Hershey et Martha Chase publiaient les résultats d'une série d'expériences célèbres dans l'histoire de la biologie moléculaire, notamment pour l'utilisation du marquage radioactif des molécules – l'une des premières fois historiquement, comme le souligne Morange (2003, p. 65) – et l'usage d'un mixeur (*blender*). L'objectif était de comprendre ce qui se passait pendant la phase végétative en s'appuyant notamment sur les travaux de Doermann, Anderson ou encore Lwoff et leurs collègues (Hershey & Chase 1952, p. 39) qui avaient tenté de mieux comprendre la forme « non infectieuse » que prenait le phage une fois entré dans la bactérie.

Dans ces expériences, Hershey et Chase avaient marqué les protéines à l'aide de soufre radioactif, l'ADN à l'aide de phosphore radioactif, et conduit séparément les infections des bactéries à l'aide soit des phages ayant des protéines marquées, soit des phages ayant un acide nucléique marqué. Ce marquage radioactif permettait de tracer les protéines virales ou l'ADN viral. Une fois les phages mis en contact avec les bactéries, les expérimentateurs plaçaient les cultures, à différents moments après le début de l'infection, dans un mixeur. Ces expériences montraient que l'ADN viral était injecté à l'intérieur de la bactérie après infection, les protéines virales restant à l'extérieur de la bactérie. De ces résultats, on pouvait conclure que c'était l'ADN qui jouait un rôle dans la reproduction des phages, les protéines servant de coque protectrice et de micro-seringue permettant l'injection de l'ADN dans la bactérie et n'ayant plus d'autre fonction par la suite (Hershey & Chase 1952 ; voir également Wyatt 1974).

Ces résultats, qui ont été perçus généralement comme une véritable découverte, pourraient cependant être plutôt interprétés comme une redécouverte ou une confirmation. Comme le note Michel Morange par exemple, les expériences menées

été formés avant la réplication du matériel génétique, ils auraient, pendant la réplication qui aurait lieu ensuite, été multipliés en grands groupes de clones. Hershey et Rotman (1949) ont cependant montré que les recombinants sont distribués de manière aléatoire parmi les nouvelles générations mixtes et de taille normale de phages [*among mixed bursts of normal size*]. La réplication doit donc précéder ou avoir lieu simultanément avec la recombinaison » (Doermann 1966, p. 86).

par Oswald T. Avery et ses collègues sur le principe transformant, à la suite des travaux de Fred Griffith en 1928 (Griffith 1928 ; voir également Méthot 2016a), avaient déjà montré que c'est l'acide nucléique, et non la protéine, qui est responsable de la transformation et qui donc est au cœur de la reproduction.⁴⁴ Ces expériences, publiées en 1944 (Avery et al. 1944), se heurtaient à des obstacles qui ont empêché ou plutôt retardé la reconnaissance de leur importance. Parmi ces obstacles, on peut citer notamment le fait que l'ADN était pensé comme une molécule « monotone » (comme la répétition d'un même motif élémentaire) selon le modèle du tétranucléotide de Phoebus A. Levene, modèle remis en cause par les recherches de Erwin Chargaff (Morange 2003, pp. 50-54 ; Olby 1994, chapitre 6). De plus, cette molécule monotone était davantage pensée comme un réservoir d'énergie que comme ayant un rôle spécifique.

À cela s'ajoutait, plus fondamentalement, une résistance à l'idée que les bactéries puissent avoir des gènes et muter. Comme le note Morange, « certains biochimistes, tel le Britannique sir Cyril Hinshelwood, pensaient que l'on pouvait expliquer les propriétés des bactéries, même les propriétés d'adaptation et de mutation, par des modifications d'équilibres biochimiques » (Morange 2003, p. 48 et chapitre 5 ; Summers 1991).⁴⁵ Lorsque Hershey et Chase publièrent leurs résultats, la plupart de ces obstacles avaient été levés, et l'idée que les bactéries et les virus puissent muter était beaucoup plus facile à admettre (pour une analyse précise des différences de réception entre les articles d'Avery et ses collègues en 1944 et de Hershey et Chase en 1952, voir Morange 2003, pp. 64-68).⁴⁶

⁴⁴ Sur les travaux de Fred Griffith sur la « transformation », sa place dans les recherches de Griffith et son importance plus générale en biologie (dans la naissance de la génétique moléculaire notamment) et en épidémiologie, voir Méthot 2016a.

⁴⁵ Cette résistance de la part des biologistes à l'idée que les bactéries puissent varier et véritablement muter est cependant à nuancer (voir notamment Mendelsohn 2002).

⁴⁶ Sur l'examen d'autres raisons ayant conduit à retarder la reconnaissance que les gènes étaient faits d'ADN et aussi compréhension de la signification du « facteur transformant », seul agent « autoreproducteur » constitué uniquement d'ADN parmi les différentes entités « autoreproductrices » connues se présentant à la fois comme infectieuses et héréditaires, voir Creager 2002, p. 247 et note 233. Creager souligne en particulier le rôle des analogies, qui ont pu créer un « écran » à la reconnaissance de la spécificité du facteur transformant.

Les travaux d'Hershey et Chase, placés dans le contexte des recherches du Groupe du Phage, pouvaient donc apparaître comme une « découverte » (voir par exemple Doermann 1966, p. 86, Anderson 1966, p. 76). Mais surtout, ces résultats, et les travaux sur l'éclipse virale en général, avaient plusieurs conséquences. La première était de donner une direction précise aux recherches à venir : c'est sur l'acide nucléique qu'il fallait concentrer les efforts pour comprendre la reproduction. La deuxième conséquence a été de repenser la « reproduction » des virus. Dans un article intitulé « Bactériophage : Un Essai sur la reproduction des virus », publié en 1950, Luria montre en effet l'importance de clarifier l'usage du terme « reproduction ». « Reproduction » est souvent un terme associé à l'idée de croissance, d'augmentation de taille suivie par une division : on se place donc ici au niveau de la cellule. Pourtant, cette croissance et cette division ne sont que des

épiphénomènes d'un certain événement essentiel de la reproduction, qui doit impliquer la *réplication* point par point de certaines structures élémentaires responsables de la conservation de la spécificité de génération en génération. (Luria 1950, p. 507. Je souligne).

La reproduction désigne donc l'ensemble des phénomènes qui conduisent à l'apparition de nouveaux individus, ce qui inclut un phénomène essentiel (la « réplication ») et des épiphénomènes (croissance et division). Les travaux sur les virus ont donc permis de préciser et de repenser le vocabulaire associé à la reproduction. Comme le note Summers,

il est intéressant de noter que la discussion [sur la reproduction des virus] au cours de cette période [années 1920 et 1930] se faisait presque invariablement en termes de 'reproduction', localisant fortement le problème dans le domaine de la biologie, et non en termes de 'réplication', terme utilisé ensuite et favorisé par les chimistes qui fait maintenant partie du langage moderne de la virologie. (Summers 2014, pp. 31-32)

Outre le fait de se concentrer sur la réplication de l'acide nucléique, la troisième conséquence des travaux sur l'éclipse virale et le marquage des molécules était de remettre en question l'un des présupposés essentiels du Groupe du Phage :

la vision préliminaire de Max Delbrück d'une multiplication du phage comme « un phénomène si simple que la réponse ne devrait pas être difficile à trouver » (Delbrück 1946), fit place à un scénario beaucoup plus complexe. (Doermann 1966, p. 86)

L'étude de la réplication génétique chez les phages avait montré à la fois la possibilité d'une nouvelle approche des phénomènes biologiques, approche liée à l'usage de techniques, méthodes et expérimentations souvent elles-mêmes nouvelles. Cependant, elle avait aussi mis en évidence les limites d'une approche qui maintenait à distance la complexité biochimique de l'entité et du processus étudiés. Les clichés des phages au microscope électronique montraient une entité complexe et organisée, qu'on pouvait difficilement qualifier de « simple ». En outre, la compréhension du mécanisme de réplication du matériel génétique, notamment le modèle de la double hélice proposé par Watson et Crick l'année suivant la publication des travaux de Hershey et Chase, soulignaient l'importance de la chimie structurale. Finalement, « l'espoir initial de Max Delbrück qui était de comprendre le 'phénomène' de la réplication sans ouvrir la 'boîte noire' biochimique se révéla illusoire » (Morange 2003, p. 62).

4.2.6. Des phages aux virus en général : problème de l'autonomie des virus et visions (moléculaires ?) du vivant au sein du Groupe du Phage

Selon l'historienne des sciences Angela Creager, l'histoire des virus comme modèles des gènes peut être divisée en trois phases (Creager 2002, pp. 187-188). La première, allant de la fin des années 1930 au milieu des années 1940, est associée aux tentatives des chercheurs d'étudier les virus « en tant que représentants plus accessibles des gènes nucléaires », mais aussi à la réalisation que les virus sont des entités plus

complexes, au niveau biochimique et fonctionnel, que prévu (Creager 2002, p. 187). Les travaux du Groupe du Phage jusqu'au milieu des années 1940, tout comme ceux menés par Stanley et ses collaborateurs sur le virus de la mosaïque du tabac (VMT), illustrent parfaitement cette phase.⁴⁷

De manière ironique, donc, bien que c'était l'autonomie des virus qui avait conduit les chercheurs à les utiliser pour comprendre l'auto-multiplication, leurs études révélèrent simplement à quel point le virus dépendait, extensivement et intimement, de son hôte pour sa réplication. (Creager 2002, p. 188)

L'autonomie des virus – que nous prenons ici, comme beaucoup de chercheurs à l'époque, pour synonyme d' « indépendance » (sur ce point, voir également le chapitre 6 de cette thèse) – fut également remise en question lors de la « seconde phase » de l'histoire proposée par Creager, qui débute essentiellement après la Seconde Guerre Mondiale et se poursuit jusqu'au début des années 1950 (Creager 2002, pp. 224-237). Cette seconde phase est caractérisée par un déplacement de l'analogie entre virus et gènes vers une analogie entre les virus et les entités cytoplasmiques qui semblaient se reproduire de manière indépendante du noyau (sur ce point, voir également le chapitre 5 de cette thèse). Ces entités avaient été mises essentiellement en évidence par les travaux sur les cellules animales, et en particulier par les travaux sur les virus d'animaux.

Même au sein de tissu non infecté, l'ultracentrifugeuse et le microscope électronique révélaient une multitude de particules de l'hôte qui étaient de manière surprenante similaires aux virus en composition et en taille. Ces particules de l'hôte – par exemple les mitochondries, les microsomes⁴⁸, et les

⁴⁷ Les travaux de Stanley et de ses collègues sur le VMT pendant cette période sont présentés par Creager (2002, pp. 212-242) au sein d'un chapitre qui souligne les différences entre deux systèmes expérimentaux, centrés respectivement sur les bactériophages et sur le VMT, pour l'étude des gènes. Ce qui caractérise l'approche et le système expérimental construits autour du VMT, c'est d'abord une insistance sur les similarités de taille et de structure entre le VMT et les gènes et c'est ensuite d'être fondés sur des études structurales (à l'aide de l'ultracentrifugeuse, du microscope électronique et de l'appareil à double réfraction de flux) dans l'objectif de comprendre la mutation par l'examen des différences en composition d'acides aminés entre différents variants du VMT (Creager 2002, p. 215).

⁴⁸ Les microsomes correspondent à ce qu'on appelle aujourd'hui les ribosomes (voir Rheinberger 1995).

chloroplastes – étaient des nucléoprotéines, comme les virus, et la plupart semblait se reproduire indépendamment du noyau. (Creager 2002, p. 225)

Ces entités, parfois qualifiées de particules, avaient été appelées « plasmagènes » par Sewell Wright en 1941 pour distinguer ces « protéines cytoplasmiques possédant la propriété génique essentielle [l'autoreproduction] » des gènes nucléaires (Wright 1941, p. 501). La position de Wright constitue d'ailleurs un exemple pour Creager de la « résurgence d'un intérêt pour l'hérédité cytoplasmique à la fin des années 1930 et dans les années 1940 (Creager 2002, p. 226).⁴⁹ En effet, Wright supposait, dans le même article de 1941, qu'il n'y avait probablement pas de frontière nette entre l'hérédité non-mendélienne et l'infection virale » (Wright 1941, p. 496). Or, ce rapprochement, tant au niveau structurel qu'au niveau fonctionnel, entre virus et plasmagènes, soit entre des virus et des constituants cellulaires, « soulevait des questions sur le fait que les virus étaient entièrement distincts des composants cellulaires normaux » (Creager 2002, p. 225). Autrement dit, l'autonomie des virus, et avec elle leur statut d'organisme, d'être vivant ou du moins d'entité infectieuse exogène, pouvaient être remis en question.

Les travaux de « virologie tumorale », étudiant les virus associés à des cancers (chez les animaux dont l'homme), en sont un bon exemple.⁵⁰ Le « virus filtrable » associé au sarcome de Rous par Peyton Rous en 1911 avait ainsi été décrit, à la suite d'expériences d'ultracentrifugation, comme une particule mitochondriale par James Murphy dans les années 1930, puis comme un micrososome (Creager 2002, p. 225 ; Rheinberger 1995). De même, Richard Shope avait fait l'hypothèse à la fin des années 1930 que le virus du papillome des lapins pouvait exister de manière « masquée » dans la cellule, être similaire aux unités génétiques de l'hôte et transmissible par hérédité (Shope 1937 ; voir également Shope 1950). Cette hypothèse résultait de l'observation

⁴⁹ Creager parle ici de « résurgence » d'un intérêt pour l'hérédité cytoplasmique. Mais comme le montrera le chapitre suivant, il aurait été inexact de parler de « résurgence » dans le contexte français, notamment celui de l'école pasteurienne, où la défense d'une hérédité « néo-lamarckienne » a occupé une place importante tout au long du premier 20^e siècle.

⁵⁰ Pour une analyse détaillée des virus en relation avec le problème des tumeurs et du cancer, voir Creager & Gaudillière 2001 et pour une analyse différente, voir Helvoort 1999. On pourra également consulter Morange 1997 ; Creager 2014 ; Helvoort 2014 ; Sankaran & Helvoort 2016.

que ce virus, isolé dans l'ultracentrifugeuse par Ralph Wyckoff et Joseph Beard comme une macromolécule homogène, semblait transmis de manière étrange, étant parfois indétectable dans les papillomes et échouant souvent à induire la maladie lorsqu'il était inoculé à des lapins domestiques. Ainsi,

pris en conjonction avec l'identification faite par Murphy du virus du sarcome de Rous comme étant, ou contenant, un constituant cellulaire normal, les virus de tumeurs semblaient particulièrement capables de naître de l'intérieur de la cellule hôte plutôt que d'infecter celle-ci du dehors. (Creager 2002, p. 229)

L'analogie entre virus et plasmagènes était encore renforcée par le fait que les virus d'animaux purifiés contenaient des structures et antigènes de l'hôte, un constat difficile à interpréter mais qui pouvait aussi suggérer que le virus « empruntait » certains composants de l'hôte.

Pour les virus animaux donc, il pouvait être difficile de différencier le virus de l'hôte du point de vue macromoléculaire ou immunologique, et il semblait plausible de supposer, avec Medawar, que les virus pourraient être classés avec les autres types de particules infra-cellulaires autoreproductrices. (Creager 2002, p. 226 ; Medawar 1947)

L'analogie faite par certains chercheurs entre virus (d'animaux notamment) et plasmagènes pouvait donc conduire à voir les virus d'animaux – qui pourtant étaient en général conçus, plus que les autres types de virus, comme des microorganismes indépendants – comme des composants cellulaires ! Mais au-delà des virus d'animaux, l'analogie virus-plasmagènes pouvait être étendue aux virus de plantes, comparés aux chloroplastes. Elle pouvait même s'appliquer aux bactériophages, la lysogénie pouvant être interprétée comme le maintien dans la bactérie, après une perte d'infectivité du bactériophage, d'une particule non infectieuse de nucléoprotéine, qui pouvait être répliquée par la bactérie et transmise de cellule mère en cellule fille. Ainsi, dans les années 1940, cette analogie pouvait remettre en question « la nature strictement autonome des virus par rapport aux cellules, matériellement et génétiquement » (Creager 2002 p. 188).

Cependant, l'analogie entre virus et plasmagène, pour de multiples raisons, a progressivement décliné à partir du début des années 1950 (voir Creager 2002, pp. 230-237). L'étude des unités génétiques hors du noyau fut peu à peu placée dans le cadre conceptuel décrit par Joshua Lederberg, celui de « l'hérédité infectieuse », qui soulignait l'existence d'un « spectre » allant d'unités génétiques infectieuses et peu intégrées comme les virus aux constituants cellulaires intégrés et non infectieux (Lederberg 1951). Joshua Lederberg proposa ainsi le terme « plasmide » en 1952 pour désigner toute entité héréditaire extrachromosomale. Cependant, l'année suivante, Esther et Joshua Lederberg montraient, au cours d'études sur le phénomène de la lysogénie, que le phage λ était lié génétiquement au chromosome de *E. coli*, et non présent dans le cytoplasme. Une telle découverte rendait difficile le maintien de l'analogie entre virus et plasmagène, et soulignait la possibilité pour un plasmide, ici un virus comme le phage λ , de s'intégrer au chromosome (Lederberg & Lederberg 1953).⁵¹

Les travaux de Lederberg, tout comme ceux de Hershey et Chase, se situent dans la troisième phase de l'histoire des virus comme modèles des gènes selon Creager, caractérisée par un retour à l'analogie entre virus et gènes, mais un déplacement des recherches vers la chimie du gène, l'étude de l'acide nucléique, de sa séquence et de sa réplication, et de ses relations avec les protéines et leur synthèse. Les travaux de Hershey et Chase sur les bactériophages ont trouvé, quelques années plus tard, un écho dans les travaux consacrés au virus de la mosaïque du tabac (VMT). En particulier, les expériences de « reconstitution » menées au sein du Virus Laboratory de Stanley à l'Université de Californie Berkeley par le biochimiste Heinz Fraenkel-Conrat et le biophysicien Robley C. Williams, expériences publiées en 1955 et étendues ensuite par Fraenkel-Conrat et Béatrice A. Singer, et les travaux, au même moment et indépendamment, du physicien Alfred Gierer et du biochimiste Gerhard Schramm à l'Université de Tübingen sur l'infectivité de l'acide ribonucléique du VMT, furent considérés par la majorité des chercheurs comme une preuve décisive du rôle de l'acide nucléique, ici l'ARN, comme porteur de l'hérédité et de l'information

⁵¹ Aujourd'hui, le sens du mot plasmide est plus restreint, et les virus ne sont plus décrits comme des « plasmides ».

génétique (Creager 2002, chapitre 7, en particulier pp. 280-291 ; Lewis 2004, en particulier pp. 282-293).⁵²

Les expériences de « reconstitution » par Fraenkel-Conrat et Williams, consistant à isoler et purifier les composants du VMT (acide nucléique et protéine) puis à les recombiner (Fraenkel-Conrat & Williams 1955), avaient d'abord prouvé qu'il était possible d'assembler un virus à partir de ces composants dans un tube à essai, résultat qui fit sensation, comme la cristallisation du poliovirus la même année (1955) et dans le même laboratoire. Comme le montre Creager, certains journaux allaient jusqu'à titrer : « Des Scientifiques créent la vie dans un tube à essai »⁵³, une affirmation avec laquelle Fraenkel-Conrat et ses collaborateurs prendront de la distance. En 1957, Fraenkel-Conrat, Singer et Williams déclaraient ainsi :

nous pouvons maintenant gracieusement nous mettre en retrait d'une position que nous n'avons jamais soutenue ou exprimée. La vie n'a pas été créée dans des tubes à essais, puisque l'acide nucléique seul montre des 'signes de vie' similaires à ceux du virus original. (Fraenkel-Conrat et al. 1957, p. 502 ; *cit. in* Creager 2002, p. 288)

Il est intéressant de noter que les auteurs attribuent avec prudence des « signes de vie » au VMT, sans attribuer aux virus un statut clair d'être vivant à part entière.

L'extension de ces expériences de reconstitution par Fraenkel-Conrat et Singer (1957), et notamment la fabrication d'hybrides, alliant un acide nucléique et des protéines provenant de différentes souches, démontrait en outre que c'était l'acide nucléique qui déterminait génétiquement les descendants du virus recomposé. En effet, un virus hybride étant constitué par exemple de protéines du VMT mais de l'ARN d'une autre souche de virus, par exemple la souche HR, donnait naissance à des virus possédant non seulement l'ARN parent (HR), mais également les protéines

⁵² Sur le scepticisme exprimé par certains scientifiques envers le caractère de « preuve » du rôle génétique de l'acide nucléique de ces travaux, notamment les réserves de Pirie et Bawden, voir Creager 2002, pp. 286-287.

⁵³ Coupure extraite du journal *Detroit Free Press* datant du vendredi 28 octobre 1955. Source : Stanley papers, carton 22, dossier Coupures 1955 (Clippings 1955) ; *in* Creager 2002, p. 283 (référence dans la bibliographie : Stanley 1955).

associées (HR). L'ARN du VMT et des autres souches jouait donc le même rôle que l'ADN des bactériophages : un rôle génétique, et il était le seul déterminant génétique.

Au même moment⁵⁴, Gierer et Schramm⁵⁵ montraient pour la première fois que l'ARN seul, isolé grâce au phénol et débarrassé complètement des protéines virales, était toujours infectieux, c'est-à-dire capable de reproduire la maladie – même si l'ARN seul se montrait beaucoup moins infectieux que le virus intact, ce que les auteurs attribuaient, à titre d'hypothèse, soit à une inactivation partielle de l'ARN lors de la préparation, soit à une efficacité réduite du mécanisme d'infection en l'absence des protéines (Gierer & Schramm 1956, *in* Hahon 1964, p. 293). Cette découverte « spectaculaire » a eu, selon Burnet et le médecin et microbiologiste David Ogilvie White⁵⁶ en 1972,

une grande influence sur l'ensemble de la biologie parce qu'elle montrait par une expérimentation directe ce qui devenait graduellement clair pour d'autres raisons, soit le fait que 'l'information' nécessaire pour permettre le développement du virus, y compris la synthèse de sa protéine caractéristique, était portée par l'acide nucléique. (Burnet & White 1972, p. 62)

Plus largement, les démonstrations des équipes de Tübingen et de Californie, bien qu'étonnamment tardives, montraient que l'information génétique n'était pas portée spécifiquement et uniquement par l'ADN : c'était une propriété générale des acides nucléiques (Creager 2002, p. 289).⁵⁷

⁵⁴ Sur la proximité temporelle des travaux des équipes de Californie et de Tübingen, et sur la dispute de priorité, voir Creager 2002, pp. 286-289.

⁵⁵ Lewis souligne que les travaux de Gierer et Schramm s'inscrivaient dans un contexte où l'étude des virus devait permettre de comprendre le rôle et la fonction des gènes chez les organismes supérieurs. L'approche du laboratoire de Butenandt était surtout marquée par « une perspective développementale de la génétique » (Lewis 2004, p. 264). Cet exemple, que nous ne développons pas ici, montre que l'approche qui a conduit aux résultats de ce laboratoire, importants dans l'histoire de la biologie moléculaire, n'était pas en elle-même « moléculaire », au sens où elle ne centrait pas l'étude du vivant sur la reproduction et sur l'étude des macromolécules.

⁵⁶ Après des études de médecine et un doctorat portant sur les virus de la grippe achevé en 1958, David Ogilvie White a, dès 1958, enseigné au sein du Département de Microbiologie de l'Université de Melbourne, où il avait notamment pour fonction d'introduire le domaine de la virologie au sein de ce département. Source : Encyclopedia of Australian Science. <http://www.eoas.info/biogs/P000888b.htm>

⁵⁷ Sur les raisons susceptibles d'expliquer ce « retard », et le désintérêt relatif des virologistes travaillant sur les plantes pour le rôle héréditaire de l'acide nucléique, voir Creager 2002, pp. 288-289.

Dans cette dernière sous-section, nous avons replacé les recherches du Groupe du Phage dans le contexte plus large des travaux sur les autres virus portant en particulier sur leur reproduction ou sur leur « répllication ». ⁵⁸ Les phages étaient ainsi loin d'être les uniques modèles viraux pour l'étude de la reproduction (sur le rôle des autres virus, y compris les virus d'animaux, voir par exemple Lederman & Tolin 1993). Nous avons particulièrement insisté sur les discussions autour de l'indépendance ou de l'autonomie des virus, celle-ci étant souvent regardée comme un attribut essentiel d'un être vivant. Comment les membres du phage concevaient-ils les virus à l'orée des années 1950 ? Qu'indique la manière dont les virus pouvaient être conçus par ces chercheurs sur leur façon de voir le vivant ?

L'un des principaux résultats de ces années de recherche, et notamment les travaux sur l'éclipse virale, a été de différencier les virus des parasites intracellulaires connus, étant donné que le virus « disparaît » pendant un certain temps et que sa croissance n'est pas exponentielle, mais linéaire. Mais les études du Groupe du Phage, montrant à la fois l'existence de mutations et de recombinaison, tout en travaillant sur les phages comme des « macromolécules », questionnait l'opposition entre organisme et molécule dans le cas des virus. Ainsi, en 1956, Alfred D. Hershey posait encore la question de savoir si le bactériophage (T2) était un « parasite » ou un « organite » (Hershey 1957). ⁵⁹ Il semble donc que le statut des phages – et des virus en général –

⁵⁸ Les travaux du Groupe du Phage ont également eu une importance considérable pour la génétique bactérienne (Creager 2002, pp. 201-203 ; Summers 1991 ; Brock 1990). La méthode de Luria et Delbrück, le « test de fluctuation », ayant permis de prouver que les bactéries qui devenaient résistantes aux phages lors d'une infection acquéraient cette résistance par une mutation spontanée, et non sous l'effet de la présence des phages, était essentielle pour la génétique bactérienne à plusieurs points de vue. Elle fournissait « une preuve concrète que l'hérédité chez les bactéries n'était pas lamarckienne. De plus, cette découverte rendait plus clair [l'usage des] antibiotiques et l'émergence de cultures de bactéries résistantes. Ce problème était particulièrement important pendant les années de guerre ; même à Cold Spring Harbor, les recherches liées à la défense étaient en cours sur les mutations, afin d'augmenter la production de pénicilline chez *Penicillium chrysogenum* » (Creager 2002, p. 203 ; voir également Brock 1990, p. 126).

⁵⁹ Dans ce même texte, qui correspond à une conférence donnée en 1956 (Harvey Lectures), Hershey montre la variété des sens qui pouvaient être donnés au bactériophage, celui-ci étant un terme qui pouvait renvoyer au milieu des années 1950 à « un microbe parasitique en écologie, un organite bactérien pendant son existence comme prophage, un marqueur sur le chromosome bactérien dans les expériences de croisements avec des bactéries lysogènes, un sous-gamète pour lequel les noms

n'ait pas été fixé définitivement au sein du Groupe du Phage. Peut-être que, comme le suggérait Delbrück en 1937, les virus étaient essentiellement vus à la fois comme des molécules et comme des organismes.

Cette conception très souple des virus, laissant ouverte la question de leur nature (organisme ou molécule, vivante ou non) semble selon nous indiquer que les travaux des membres du Groupe du Phage étaient moins dirigés par la question « qu'est-ce que la vie ? » que par le problème de savoir « comment étudier le vivant et ses mécanismes fondamentaux. » Cependant, il était nécessaire, pour se poser ce problème, de savoir ce qu'on pouvait appeler un « mécanisme fondamental » de la vie. Comme nous l'avons vu, le Groupe du Phage s'est essentiellement centré sur l'étude de la reproduction. Selon Creager, centrer l'étude du vivant sur la reproduction en prenant les virus comme modèle conduirait à une conception de la vie centrée sur le gène et restreinte à la reproduction.

Définir la vie comme la reproduction plaçait à la marge des processus vitaux qui avaient été intensément étudiés pendant la première partie du vingtième siècle, tels le métabolisme et le développement. Même Schrödinger, dans son livre *Qu'est-ce que la vie ?* de 1944 [...], indiquait que le métabolisme et le développement, comme la reproduction, étaient des traits distinctifs de la vie. L'intérêt des virus comme représentatifs de processus vitaux, à l'inverse, renforçait une conception de la vie centrée sur le gène. (Creager 2002, p. 186)

Si une telle affirmation est en partie vraie, il nous semble qu'il est cependant important de distinguer entre une démarche épistémologique ou méthodologique, consistant à centrer l'étude du vivant sur la reproduction, et une démarche ontologique consistant à *définir* la vie comme étant essentiellement la reproduction. En 1949, Delbrück décrivait, avec une certaine prudence, ce qui lui semblait être « l'approche du physicien ».

manquent lorsqu'il transmet la lysogénie, un vecteur d'organites bactériens non reliés, y compris d'autres prophages, dans les expériences de transduction, et l'incitant d'une maladie explosive du métabolisme de l'acide nucléique lorsqu'il imite [le bactériophage] T2 » (Hershey 1957, p. 238).

S'il est vrai que l'essence de la vie est l'accumulation d'expérience à travers les générations, alors on peut peut-être suspecter que le problème central en biologie, du point de vue du physicien, est de savoir comment la matière vivante parvient à enregistrer et perpétuer ses expériences. (Delbrück 1966, pp. 12-13. Je souligne)

Cette phrase et l'ensemble des précautions prises par l'auteur, reflètent toute l'ambiguïté entre une approche méthodologique et une affirmation ontologique, ce « s'il est vrai » pouvant indiquer, plus qu'une défense d'un point de vue ontologique fortement ancré, le choix d'une certaine façon de percevoir le vivant en vue de l'étudier.

CONCLUSION DE CHAPITRE

Ce chapitre avait pour objectif de répondre à la question suivante : en quoi la biologie moléculaire a-t-elle transformé la manière dont la vie en général et les virus en particulier pouvaient être conçus ?

Nous avons présenté dans ce chapitre la biologie moléculaire et la « vision moléculaire » du vivant qui pouvait y être associée mais pour montrer qu'il est délicat de parler d'« une » vision moléculaire du vivant. Il est vrai que la biologie moléculaire a considérablement modifié la manière dont les êtres vivants pouvaient être conçus et étudiés. En étudiant le domaine de l'infra-cellulaire, en particulier les macromolécules du vivant, puis par le rapprochement de la biochimie et de la génétique menant à une compréhension physico-chimique du gène, elle a conduit à repenser le vivant, son organisation, son développement, son fonctionnement, en termes d'information, de code, dont le support était l'acide nucléique. Elle a en outre progressivement mis en place des méthodes et techniques pour agir davantage sur le vivant.

Cependant, en prenant comme exemple les chercheurs du Groupe du Phage, nous avons montré qu'on ne peut caractériser leurs recherches comme étant guidées par « une » vision moléculaire du vivant. Certes, les virus ont été construits par ce groupe,

théoriquement et expérimentalement, comme objets d'étude de « l'énigme de la vie », à savoir l'hérédité et la reproduction, par le biais de travaux mettant d'abord la complexité cellulaire et l'approche biochimique à l'écart, avant d'en reconnaître l'importance. Mais il nous semble que c'était là bien plus une approche épistémologique et méthodologique qu'une déclaration ontologique qui réduirait la vie à la reproduction et à l'hérédité.

En outre, nous avons souligné que différentes visions du vivant et de la nature des virus coexistaient au sein de ce groupe de chercheurs. Si l'idée que les bactériophages étaient bien des virus semble avoir été largement partagée par les membres du Groupe du Phage, ces virus pouvaient cependant être conçus comme des molécules (vivantes ?) ou des organismes vivants. Ils pouvaient être, par le biais de différentes analogies, rapprochés des gènes ou des microorganismes. Ces différences de conceptions au sein du Groupe du Phage – entre les chercheurs mais aussi au sein de la réflexion d'un même chercheur – semblent essentiellement liées au problème de l'indépendance des bactériophages par rapport aux bactéries, ou plutôt au problème de la *nature de la dépendance* unissant le bactériophage à la bactérie.

Mais indépendamment de ces différences de conception entre les membres du Groupe du Phage, les virus étaient conçus comme des modèles permettant d'étudier le vivant, ou plus précisément l'un des processus vitaux, et ce, quelle que soit la nature de leur dépendance envers la cellule hôte.

Le chapitre suivant examine également l'impact de la biologie moléculaire sur la connaissance des virus, en contrastant l'approche du groupe du phage, où la vie était essentiellement étudiée du point de vue d'une propriété fondamentale, la reproduction et les macromolécules qui y sont associées, avec celle de Lwoff et de ses collaborateurs, dont les recherches sont également souvent rattachées à la naissance de la biologie moléculaire, mais où la vie est indissolublement liée au tout de l'organisme, uni- ou multicellulaire, et où la reproduction est indissociable de la complexité biochimique associée au métabolisme.

CHAPITRE 5. FORMULATION ET IMPACT D'UN CONCEPT MODERNE DE VIRUS (DES ANNEES 1940 AUX ANNEES 1970)

« Mon ambition est de montrer que le mot virus a un sens, et je défendrais un point de vue paradoxal, à savoir que *les virus sont des virus* » (Lwoff 1957, p. 240)

INTRODUCTION DE CHAPITRE

Ce chapitre 5, qui couvre une période allant de la fin des années 1940 aux années 1970, a pour objectif de présenter et d'analyser la formation d'un « concept moderne » de virus, pour reprendre une expression utilisée notamment par Hughes (1977) ou Helvoort (1994a) et l'impact de ce concept – et de l'ensemble théorique, expérimental et technique qui a accompagné sa formation – sur la manière dont les virus pouvaient être conçus par les chercheurs. L'élaboration de ce concept, qui permet de clairement distinguer entre virus et bactéries (et autres microorganismes unicellulaires en général, tels les protozoaires) a en effet été rendue possible par un ensemble de changements théoriques, expérimentaux et techniques essentiels. Sa formulation précise par le biologiste André Lwoff dans un article reprenant une conférence délivrée en 1957, article intitulé « Le Concept de virus », prend naissance dans le contexte de l'essor et du développement de la biologie moléculaire, et plus précisément dans le cadre de « l'École française de biologie moléculaire » (Morange 2003, p. 194).

Ce chapitre cherche à traiter plusieurs questions :

- Comment le concept moderne de virus est-il formé et dans quelle mesure est-il « moléculaire » ?
- Peut-on dire que ce concept de virus fasse progressivement l'objet d'un consensus parmi ceux qui commencent au cours de cette période à s'appeler eux-mêmes les « virologistes » ?

Cependant, le problème central que nous chercherons à résoudre ici, en répondant à ces différentes questions, est le suivant :

- Le concept moderne de virus, tel qu'il est formulé par Lwoff en 1957 et tel qu'il est accueilli au sein de la communauté des virologistes, met-il fin aux débats sur la nature vivante ou non vivante – ou entre les deux – des virus ? Ce concept confère-t-il une place définie aux virus dans le monde vivant, place sur laquelle les biologistes tombent d'accord ?

En d'autres termes, nous essaierons de déterminer si le concept moderne de virus correspond à une certaine façon de concevoir le vivant, façonnée par la biologie moléculaire, qui répond de manière claire et sans ambiguïté à la question « les virus sont-ils vivants ? » et plus largement au problème de la place des virus dans le monde vivant, ou si ce concept moderne laisse ouverte la question de savoir ce qu'est la vie, et par là-même, ne clôt pas les discussions sur la nature vivante ou non vivante des virus. Ainsi, l'objectif ultime de ce chapitre est de déterminer si les différentes controverses dont les virus font l'objet depuis leur découverte – sont-ils des organismes ou des molécules ? Sont-ils vivants ? Ont-ils eu un rôle dans les origines de la vie ? D'où viennent-ils et quelles sont leurs relations évolutives avec les (autres) êtres vivants ? – se trouvent *résolues* par l'élaboration d'un concept moderne de virus. Si tel est le cas, comment sont-elles résolues ? Si au contraire elles ne le sont pas, comment l'expliquer ? Et ces controverses persistent-elles, même de manière modifiée, ou disparaissent-elles à partir des années 1950 ?

Après avoir posé le problème de l'impact du concept de virus de Lwoff et souligné quelques difficultés liées au fait d'écrire l'histoire d'un concept (5.1), la seconde section présente les travaux d'André Lwoff et de ses collaborateurs sur la lysogénie au début des années 1950, en soulignant la manière dont ces travaux, mais aussi d'autres travaux de Lwoff, l'ont conduit à formuler un concept de virus en 1957 (5.2). Enfin, la dernière section (5.3) essaie de mesurer l'impact de ce concept sur les différents débats sur la nature des virus et leurs liens avec le monde vivant.

Plan du chapitre

5.1. Faire l'histoire du concept moderne de virus des années 1940 aux années 1970 : remarques historiographiques

5.2. L'étude de la lysogénie : concept de virus et vision du vivant chez André Lwoff

5.2.1. André Lwoff : l'étude de la lysogénie et l'élaboration du concept de prophage (1949-1953)

5.2.1.1. Protozoologie et bactériophage : le concept d'entité douée de continuité génétique

5.2.1.2. Lysogénie et concept de prophage

5.2.2. Concept de virus et vision du vivant chez André Lwoff (1953-1969)

5.2.2.1. Article de 1953 : proposition d'une définition des virus

5.2.2.2. Article de 1957 : « Le Concept de virus »

5.2.2.3. L'Ordre Biologique : la vie, l'organisme et les virus

5.3. Les virus et le vivant après le concept de virus de Lwoff de 1957 : problèmes résolus, questions ouvertes

5.3.1. L'existence d'un consensus autour du concept de virus d'André Lwoff

5.3.2. Les limites du consensus

5.3.2.1. Les virus sont-ils des organismes ou des molécules ?

5.3.2.2. Les virus sont-ils vivants, non vivants, ou dans une position intermédiaire entre ces deux états ?

5.3.2.3. L'origine des virus et leur évolution sont-elles mieux comprises une fois le concept moderne de virus formulé ?

5.3.2.4. Les virus, tels qu'ils sont compris à la fin des années 1950, ont-ils encore un rôle à jouer dans les recherches sur les origines de la vie ?

5.3.3. La virologie, les virus et le monde vivant après 1957

5.3.3.1. Le concept moderne de virus et la « naissance » de la virologie

5.3.3.2. Comment classer les virus ? (des années 1950 aux années 1970)

5.3.3.3. « Les virus sont-ils vivants ? » Mise en retrait et statut épistémologique de la définition de la vie entre les années 1950 et 1970

5.1. FAIRE L'HISTOIRE DU CONCEPT MODERNE DE VIRUS DES ANNEES 1940 AUX ANNEES 1970 : REMARQUES HISTORIOGRAPHIQUES

Ce chapitre a pour objectif d'examiner dans quelle mesure le « concept moderne » de virus (Hughes 1977, p. 106 ; Helvoort 1994a, p. 186)¹, tel qu'il est formulé par le biologiste André Lwoff en 1957² (Lwoff 1957), permet de répondre à la question « les virus sont-ils vivants ? », autrement dit l'objectif est de déterminer si l'établissement de ce concept moderne met fin à des débats présents dès la fin du 19^e siècle lors de la découverte des « ultravirus ».

L'idée que la formulation de ce concept et l'établissement progressif de la virologie comme science indépendante de la bactériologie ont marqué la fin des débats sur la nature vivante ou non des virus est présente chez certains historiens scientifiques (Hughes 1977, Waterson & Wilkinson 1978, Lederman & Tolin 1993).³ Mais c'est cependant en un sens particulier et parfois ambigu que ces auteurs pensent la « fin » des débats. Waterson et Wilkinson affirment que l'établissement du concept moderne de virus et de la virologie a rendu la question de la nature vivante des virus « sans importance plutôt qu'infructueuse ; ou peut-être que “hors sujet” serait plus exact »⁴ (Waterson & Wilkinson 1978, p. 81). Hughes estime pour sa part à la fois que la question « perd de sa force » au profit de questions plus pressantes, et en même temps que le concept moderne, sans apporter une réponse tranchée en faveur du

¹ Hughes parle également d'une légère révision du concept « standard » de virus (Hughes 1977, p. 103), lorsqu'elle présente la découverte des viroïdes dans les années 1960.

² Comme nous le montrerons, la première formulation complète et claire du concept moderne de virus par Lwoff date de 1957. Mais ce concept commence en réalité à être formulé dès 1953, dans son article sur la lysogénie (Lwoff 1953).

³ L'historienne Angela Creager n'évoque pas le sort réservé à la question de la nature vivante des virus après la formulation du concept d'André Lwoff. Elle note cependant, après avoir souligné que Lwoff avait mis fin à la question de la définition des virus en 1957, que la définition donnée par Lwoff excluait une certaine façon de concevoir les virus. « Ce que la définition de Lwoff excluait était, pour des raisons historiques, notable – le virus n'était plus considéré comme une particule de nucléoprotéine capable d'autoreproduction et de croissance » (Creager 2002, p. 246).

⁴ « Hors-sujet » traduit ici l'anglais “beside the point”. Dans la Préface de leur ouvrage, les auteurs évoquent « la controverse maintenant épuisée [*burnt-out*] cherchant à savoir si les virus sont “vivants” ou “non-vivants” » (Waterson & Wilkinson 1978, p. xiii). Cependant la position des auteurs quant à cette controverse et à sa « fin » est ambiguë, puisque leur chapitre 7 en parle comme d' « un débat dont on ne peut pas encore dire qu'il soit entièrement résolu » (*Ibid.*, p. 81).

« concept microbien » ou du « concept non microbien », confère néanmoins une place spécifique et nouvelle aux virus. Les virus ne relèvent pas, comme les molécules, du strict domaine de la biochimie, et ils ne relèvent pas davantage du seul domaine de la biologie, comme c'est le cas des microorganismes (Hughes 1977, pp. 105-106).

De manière plus tranchée, les historiennes scientifiques Muriel Lederman et Sue A. Tolin écrivaient en 1993 que le problème avait disparu.

La seule note dissonante [une fois les virus compris et précisément définis] était de savoir si les virus étaient des « organismes », et vivants en un certain sens. Cette question a été débattue intensivement pendant les années 1930, sans résolution claire. Il semble que, avec la compréhension des mécanismes de la réplication virale, de la structure virale, de la structure de l'ADN et de la nature infectieuse de l'acide nucléique viral, le problème disparut. Le commentaire d'André Lwoff en 1957, « les virus doivent être considérés comme des virus car les virus sont des virus », en est l'illustration. (Lederman & Tolin 1993, p. 254)

Le concept moderne serait donc en un sens une façon de répondre aux questions « les virus sont-ils vivants ? » et « les virus sont-ils des organismes ? », ou du moins il pourrait avoir contribué à les disparaître en leur faisant perdre de leur « force. » Cette réponse apportée par le concept moderne, Hughes la synthétise, comme Lederman et Tolin, en reprenant la formule souvent citée – mais relativement peu expliquée – de Lwoff : « les virus sont des virus » (Lwoff 1957, p. 240 et p. 252). Ce sont précisément ces interprétations de l'héritage du concept moderne quant à la question de la « vie » des virus que ce chapitre interroge. Comment ce concept moderne est-il construit et interprété, dans les années qui suivent sa formulation, par les biologistes et en particulier ceux que l'on appelle de plus en plus les « virologistes » ? Ce concept met-il fin aux débats sur la nature vivante des virus, et si oui, à *quels débats* exactement : celui concernant l'opposition entre molécule et organisme ? Ceux sur l'appartenance des virus au monde vivant, du fait de leur structure, de leur fonctionnement, de leur évolution, ou de leur origine ?

Avant de répondre à ces questions (5.3), ce chapitre montre ce qui, à partir des années 1940, a rendu possible la formulation de ce concept moderne : la section 5.2 replace l'article « Le concept de virus » de Lwoff dans le contexte de ses travaux et de ceux de « l'école française de biologie moléculaire » (Morange 2003, p. 194).

Retracer l'histoire du concept moderne de virus semble cependant impliquer deux choix ou décisions historiographiques.

(1) Tout d'abord, cela implique d'opter pour une histoire *conceptuelle*, dans la lignée de celle de Hughes (1977) par exemple, intitulée « Le virus : une histoire du concept », de celle de Waterson & Wilkinson en 1978 qui, discutant dans leur Préface les options pour faire une histoire de la virologie, ont choisi de raconter « l'évolution de l'actuel concept de virus » (Waterson & Wilkinson 1978, p. xii) ou encore de celle de l'article écrit en 1994 par Ton van Helvoort intitulé « Histoire de la recherche sur les virus au vingtième siècle : le problème de la continuité conceptuelle » (Helvoort 1994a).

Cependant, la comparaison avec d'autres histoires non centrées sur l'étude du *concept* de virus mais portant sur les virus à la même période (des années 1940 à 1970), en particulier celle portant essentiellement sur le virus de la mosaïque du tabac et publiée par Angela Creager en 2002, nous conduira à parfois limiter et interroger, non l'existence certes, mais la pertinence de l'opposition entre des histoires « conceptuelles » et des histoires s'attachant davantage à l'étude des dispositifs expérimentaux, des techniques ou des institutions. Peut-on d'ailleurs vraiment dissocier la formation d'un concept d'un ensemble d'expériences, de dispositifs expérimentaux et de techniques ? La courte histoire intitulée « Inventer les virus » que propose par exemple William Summers dans un récent article paru dans *l'Annual Review of Virology* est d'ailleurs une histoire de la construction et de la modification du concept de virus dans le contexte de nouvelles technologies et méthodes.

Le raffinement ou la précision du concept de virus est une histoire de technologies et de méthodes plus qu'une histoire de changement de paradigmes, de moments

d'eurêka et de découvertes. (Summers 2014, p. 26 ; voir également Helvoort & Sankaran 2018 ; Creager 2002 pp. 2-4 ; Rheinberger 1997).⁵

(2) Ensuite, retracer l'histoire du concept moderne de virus conduit dans une certaine mesure à donner une place privilégiée aux travaux biochimiques et génétiques sur les virus entre les années 1940 et 1960, autrement dit à insister sur les travaux dits de « biologie moléculaire », celle-ci pouvant être décrite comme naissant du rapprochement entre la biochimie et la génétique dans la première moitié du 20^e siècle, et notamment à partir des années 1940 (Morange 2003, pp. 5-7 et pp. 17-30 ; voir le chapitre 4 de cette thèse). En effet, le concept moderne de virus est souvent présenté comme l'aboutissement de recherches de biologie moléculaire ayant permis de mieux comprendre la structure et le fonctionnement des virus (en particulier leur mode de répllication). Se concentrer sur l'histoire de la formation de ce concept pourrait donc conduire à laisser partiellement ou totalement de côté les travaux portant sur l'écologie, l'épidémiologie ou encore la thérapeutique (diagnostic et clinique) des virus.

Certains historiens ont cependant mis en garde contre la tentation, pour une histoire de la virologie, d'une trop grande focalisation sur la biologie moléculaire. Une telle insistance sur la génétique et la biologie moléculaire des virus se ferait au détriment de l'étude historique précise d'autres développements importants concernant les virus au cours de ces mêmes décennies, tels ceux de la virologie médicale ou ceux de la biologie « non moléculaire » (par exemple l'écologie) des virus, et risquerait de négliger les interactions possibles ayant lieu entre différentes approches des virus. Dans un article pourtant consacré essentiellement à l'histoire de la génétique virale et ses liens avec la biologie moléculaire, Muriel Lederman et Sue A.

⁵ Cette histoire est discutée par Pierre-Olivier Méthot dans un article sur l'historiographie de la virologie, où l'auteur montre les différences et oppositions entre l'histoire écrite par Helvoort et celle écrite par Summers (Méthot 2016b). Nous reviendrons sur ces deux histoires dans le cours de ce chapitre. Cependant, on peut déjà noter que Summers adopte une position qui nous semble parfois radicale, en ce qu'elle ne fait pas que mettre l'accent sur les technologies. « Le concept de virus a été particulièrement déterminé par les avancées technologiques plutôt que par la compréhension scientifique » (Summers 2014, p.33). Mais peut-on dissocier avancées technologiques et compréhension scientifique ?

Tolin des Départements de Biologie et de Pathologie des Plantes, de Physiologie et de Science Végétale (Institut Polytechnique de Virginie et Université d'Etat de Virginie) soulignent que

se focaliser sur la génétique virale conduit à une compréhension quelque peu unidimensionnelle de l'histoire de la virologie ; même s'il est important de se documenter sur ce programme de recherche, il n'était pas le seul à être poursuivi. L'histoire de la virologie végétale et animale devrait être analysée [...] pour son intérêt intrinsèque, et de façon à replacer le programme de recherche en génétique dans son contexte au sein de la virologie, et de montrer les liens entre le développement de la virologie, la génétique virale et d'autres domaines alors étudiés. (Lederman & Tolin 1993, p. 241)

L'historienne Neeraka Sankaran par exemple retrace la construction du concept moderne de virus en partant non des travaux de biologie moléculaire, mais du rôle fondateur de l'hypothèse du *contagium vivum fluidum*, proposée par Beijerinck en 1898 (voir le chapitre 2 de cette thèse). Cette hypothèse a en effet été ravivée dans les années 1930 et 1940 par un certain nombre de chercheurs qui

ont trouvé en elle à la fois les graines pour leur concept de virus en train d'émerger, et une manière de faire réconcilier des styles de pensée jusque là opposés sur la nature des virus et de la vie. (Sankaran 2018, p. 1)

Ce chapitre accorde une grande importance aux travaux de biologie moléculaire, comme le chapitre précédent, mais nous tenterons – autant que possible et dans la mesure où cela semble nécessaire pour comprendre l'évolution des débats sur la nature vivante des virus – de mettre ces travaux de biologie moléculaire sur les virus en contexte, et de montrer les liens existant entre ces programmes de recherche et des programmes de recherches davantage épidémiologiques ou thérapeutiques. Par exemple, Angela Creager a montré comment les travaux de biologie moléculaire sur les phages ou ceux de l'équipe de Wendell Stanley sur le virus de la mosaïque du tabac (VMT) ont servi de modèle, à partir des années 1940, à l'étude d'un virus animal (spécifiquement humain à « l'état naturel », mais susceptible d'infecter

expérimentalement d'autres animaux) associé à un grand nombre d'épidémies handicapantes ou mortelles : le virus de la poliomyélite (Creager 2002, pp. 141-184).

Cet exemple lie non seulement des virus très différents (virus de bactéries, de plantes et d'animaux), mais également des objectifs de recherches variés. Les travaux sur la poliomyélite associaient en effet des objectifs épidémiologiques et thérapeutiques, de santé et de survie, et des objectifs de recherche « fondamentale »⁶, Stanley ayant défini comme objectif principal de ses recherches l'élucidation du mécanisme de reproduction des virus (Creager 2002, p. 161).

Dans sa candidature [à la direction du Département de Biochimie de l'Université de Californie, Berkeley, en 1946], Stanley affirmait que le problème scientifique central à étudier dans son nouveau Laboratoire de Virus [*Virus Laboratory*] était la compréhension du mécanisme biologique de reproduction virale. Il argumentait en disant qu'un savoir de ce type conduirait à de nouveaux traitements des maladies virales, en particulier en matière de chimiothérapie. (*Ibid.*, p. 161)⁷

Enfin, il faut aussi noter les limites de la biologie moléculaire dans la modification des connaissances sur les virus, au-delà donc de la constitution du « concept moderne », limites soulignées par certains historiens scientifiques tel Claude Chastel, qui note le peu d'apport de la biologie moléculaire aux tentatives réussies (variole) ou non (poliomyélite) d'éradication de certains virus (Chastel 1992, p. 34). Un constat semblable a été fait également par certains chercheurs au sein de la période étudiée ici, et surtout des années 1950 aux années 1970, tels Burnet, Frank Fenner ou encore René Dubos (Anderson 2004).

Ces quelques remarques générales sur l'historiographie de la virologie et plus précisément du concept moderne de virus et de ses relations à la biologie moléculaire n'ont bien sûr pas la prétention d'être exhaustives sur le sujet. Une étude approfondie

⁶ Sur la discussion entre recherche appliquée, pratique, et recherche fondamentale, voir Creager 2002, pp. 171-173.

⁷ Creager souligne également l'importance des ressources fournies par les campagnes de lutte contre différentes maladies dans la constitution de la biologie moléculaire, et donc indirectement pour les études ayant permis une meilleure compréhension des virus et l'élaboration du concept moderne (Creager 2002, chapitre 6).

de l'historiographie de la virologie serait nécessaire pour comprendre plus précisément les disparités entre les manières d'écrire l'histoire de cette discipline et de ses objets, les virus. Une telle étude serait également indispensable pour comparer, par exemple, les histoires orientées sur une longue durée et les histoires centrées sur une période beaucoup plus restreinte (micro-histoire, temps court). L'article portant sur l'historiographie de la virologie publié en 2016 par Pierre-Olivier Méthot constitue, comme l'auteur le dit lui-même, un « premier pas » en direction d'une étude plus approfondie des questions historiographiques au sujet des virus et de la virologie (Méthot 2016b, p. 145).

Dans le cadre de ce chapitre cependant, nos remarques historiographiques ont essentiellement pour but de justifier l'importance qui sera accordée au *concept* de virus et à la *biologie moléculaire* tout en montrant qu'il est essentiel de lier ces développements à ceux concernant d'autres aspects de la recherche sur les virus. Notre analyse, étant avant tout un examen de l'évolution des controverses sur la nature vivante des virus, peut être comprise comme une tentative de compromis entre longue durée et micro-histoire, entre l'attention portée aux concepts et aux systèmes expérimentaux (objets, modèles, méthodes, techniques, hypothèses). Les aspects sociaux de la recherche, en particulier le rattachement des chercheurs à un groupe, une tradition ou une institution, sont également pris en compte dans la mesure où ils ont un impact notable sur la définition des objectifs de recherche ou sur l'interprétation des résultats ; en somme, s'ils ont un effet, direct ou indirect, sur la manière dont la « vie » des virus est interrogée.

5.2. L'ÉTUDE DE LA LYSOGENIE : CONCEPT DE VIRUS ET VISION DU VIVANT CHEZ ANDRÉ LWOFF

Le biologiste André Lwoff, dont les travaux en biologie moléculaire ont été récompensés en 1965 par le Prix Nobel de physiologie et de médecine partagé avec François Jacob et Jacques Monod pour leurs travaux sur les mécanismes de régulation

génétique chez les micro-organismes, est aussi reconnu comme l'auteur – ou tout du moins l'un des auteurs principaux – du concept moderne de virus dans les années 1950. Ce concept est « moderne » en plusieurs sens. Il l'est d'abord par sa différence avec des concepts plus anciens voire « traditionnels » où les virus étaient généralement pensés par analogie ou identification avec des entités biologiques connues (en particulier les microorganismes ou les gènes). Et il est moderne par son actualité. En effet, il semble que ce concept soit toujours, en dépit de quelques amendements et modifications, celui avec lequel travaillent les biologistes aujourd'hui (sur ce point, voir cependant le chapitre 6 de cette thèse).

L'objectif de cette section est d'abord de retracer la construction de ce concept au sein des travaux d'André Lwoff et de ses collaborateurs, en particulier ceux portant sur les bactériophages et le phénomène de la lysogénie. Cela permettra de comprendre le cadre théorique, expérimental et technique dans lequel le concept de virus a été construit, en soulignant l'importance des concepts d'« entité douée de continuité génétique » et de « prophage » dans l'élaboration du concept de virus dans la pensée de Lwoff. Nous ferons ensuite l'analyse de ce concept de virus en insistant sur la vision du vivant à laquelle il est associé dans la pensée de Lwoff. Enfin, nous étudierons la réception de ce concept au sein de la communauté scientifique et la place que les biologistes accordent aux virus dans ou à l'extérieur du monde vivant dans les années 1950, 1960 et 1970.

Le problème central de cette section, d'un intérêt particulier dans l'économie générale de la thèse, est de déterminer dans quelle mesure l'élaboration de ce concept « clôt » les controverses portant sur la nature vivante ou non-vivante des virus. Chemin faisant, nous montrerons également sur quelles bases (présupposés méthodologiques ou « métaphysiques » ?) les chercheurs placent ou non les virus au sein du monde vivant, et nous comparerons la vision – moléculaire ? – qui accompagne la construction du concept moderne de virus avec celle(s) qui ont sous-tendu les recherches du Groupe du Phage (chapitre 4), afin de déterminer dans quelle mesure il est légitime de parler d'« une » vision moléculaire du vivant.

5.2.1. André Lwoff : l'étude de la lysogénie et l'élaboration du concept de prophage (1949-1953)

Lorsque le biologiste André Lwoff commence à étudier les bactériophages et le phénomène de la lysogénie à l'Institut Pasteur de Paris en 1949, ce phénomène n'est plus étudié depuis quelques années. Plusieurs raisons peuvent expliquer cette « éclipse » historique, pour reprendre l'expression du philosophe et historien de la biologie Charles Galperin (Galperin 1987, pp. 204-207). Selon Galperin, cela tiendrait à la fois à la complexité du phénomène et au fait qu'aucune des nombreuses hypothèses avancées n'avait pu être définitivement confirmée. Mais l'auteur avance aussi l'idée « qu'en un sens la lysogénie était dans sa totalité un phénomène sans analogie » (Galperin 1987, p. 206). Nous verrons pourtant que la lysogénie, qui désignait alors de manière générale⁸ le fait que certaines populations de bactéries étaient capables de produire et libérer des phages *en l'absence de phages libres dans le milieu qui auraient pu les infecter*, capacité que ces bactéries « lysogènes » pouvaient en outre *transmettre* (sur la lysogénie, voir également les chapitres 2 et 3 de cette thèse), n'était pourtant pas un phénomène en manque d'analogies, analogies qui ont joué un rôle essentiel dans les travaux d'André Lwoff et de ses collaborateurs.

En outre, d'autres raisons peuvent expliquer cette éclipse. Eugène et Elisabeth Wollman ont été déportés au cours de l'année 1943. Cet évènement tragique mit fin à leurs travaux sur la lysogénie qui auront une grande influence, notamment sur les recherches d'André Lwoff. De plus, au sein du Groupe du Phage, la lysogénie n'était pas un objet d'étude, à la fois en raison des bactériophages étudiés et du refus de Delbrück de considérer sérieusement l'existence de la lysogénie (voir le chapitre

⁸ Cette description générale doit être prise avec précaution, car selon l'interprétation qui était faite du phénomène, la description générale qui y était associée pouvait être très différente, insistant soit sur le fait qu'un « principe lytique » ou une enzyme lytique étaient produits par les bactéries, soit sur la possibilité d'une forme de symbiose entre le bactériophage et la bactérie (voir les chapitres 2 et 3 de cette thèse ; Galperin 1987 ; Lwoff 1953, pp. 273-275). Comme le précise aussi Lwoff, le terme « lysogénie » s'appliquait souvent, sans distinction plus fine, à toutes les souches bactériennes produisant des phages, là où Lwoff et ses collègues distingueront à partir de 1950 entre des souches « porteuses » et des souches proprement « lysogéniques » (Lwoff 1953, pp. 274-275).

précédent ; Galperin 1987 p. 207). Enfin, comme le note Lwoff lui-même en 1953 dans un article intitulé « Lysogénie », article qui se veut être une discussion générale du phénomène depuis sa découverte, ce sont sans doute certaines hypothèses et théories sur le phénomène de la lysogénie, en particulier l'hypothèse dite de la sécrétion sur laquelle nous reviendrons, qui ont conduit, quelque peu paradoxalement, à en nier l'existence (Lwoff 1953, pp. 330-331, Appendice III, 2).

5.2.1.1. Protozoologie et bactériophage : le concept d'entité douée de continuité génétique

Déjà familiarisé avec le phénomène, notamment par les contacts qu'il avait avec Eugène et Elisabeth Wollman, Lwoff se penche donc en 1949⁹ sur la lysogénie, « découverte » en 1925 indépendamment par Oskar Bail et Jules Bordet.¹⁰ Comme l'a montré Galperin (1987), et comme l'ont très bien développé Laurent Loison, Jean Gayon et Richard Burian (2017), l'étude de la lysogénie s'inscrit pour Lwoff dans le contexte plus large des recherches sur les « entités douées de continuité génétique. » Lwoff, tout au long de sa carrière scientifique, a apporté des contributions significatives dans au moins quatre domaines de recherche, allant de la diversité, du développement, de la morphologie et des conditions de culture des protozoaires, en particulier les ciliés, à l'étude des virus de la poliomyélite, en passant par l'étude des facteurs de croissance et de l'évolution physiologique des microorganismes par perte

⁹ Sur les raisons qui ont conduit Lwoff à l'étude de la lysogénie, voir Loison et al. 2017, pp. 32-33 ; Galperin 1987 ; Lwoff 1966, pp. 88-89. Pour un historique des recherches sur la lysogénie, voir Lwoff 1953, pp. 273-280 ; Galperin 1987.

¹⁰ Lwoff situe cette découverte en 1925 et l'attribue – indépendamment – à Oskar Bail et à Jules Bordet ainsi qu'à leurs collaborateurs. Il caractérise les travaux de ces deux équipes comme une *découverte* notamment en raison de la démonstration, certes pas absolument convaincante mais néanmoins présente, du maintien du pouvoir lysogénique en l'absence de phages libres. Cela faisait de la lysogénie un *pouvoir héréditaire* qu'avaient les bactéries de produire des phages, et non un pouvoir qui résultait d'une contamination ou infection directe par les phages. L'idée de « pouvoir héréditaire » est selon Lwoff un aspect central de la lysogénie. Cependant, comme il le précise, « la lysogénie était alors découverte, mais elle était loin d'être comprise » (Lwoff 1953, p. 276). La notion de découverte est très souvent à prendre avec beaucoup de précautions. Si certains faits sont découverts, faits qui sont regroupés sous le nom de « lysogénie », le phénomène lui-même est encore loin d'être précisément circonscrit, défini et expliqué (sur la notion de découverte, voir également le chapitre 2 de cette thèse ; Méthot 2016b).

de fonctions, et par l'étude de la lysogénie et la formation d'un concept de virus (Morange 2005b, pp. 591-592 ; voir également Galperin 2012 ; Loison 2017).

C'est dans le contexte de recherches sur les protistes initiées en 1921 sous la direction d'Edouard Chatton – auteur de la distinction entre procaryotes et eucaryotes – au Laboratoire de Biologie Marine de Roscoff en Bretagne, et poursuivies ensuite, mais toujours en étroite collaboration avec Chatton, à l'Institut Pasteur de Paris dans le Département dirigé par Félix Mesnil, que Chatton et Lwoff élaborent le concept de particules douées de continuité génétique (Loison et al. 2017, p. 29 ; Morange 2005b, p. 591).

Ce concept semble avoir été essentiellement forgé à partir de l'étude des cinétosomes, particules cytoplasmiques responsables de la formation des cils chez les ciliés. Chatton et Lwoff ont pu montrer à l'aide d'un colorant spécifique que les structures d'organisation des cinétosomes – ce que les auteurs appellent « l'infaciliature » – étaient « à chaque étape de la vie des ciliés d'une espèce donnée, une structure cytoplasmique constante » (Loison et al. 2017, p. 29). C'est cette constance qui a amené les auteurs à penser que cette infaciliature variable en fonction de l'étape du cycle de vie, mais reproduite de générations en générations en fonction de l'espèce de ciliés, était héréditaire. Plus précisément, Chatton et Lwoff en sont venus à penser que les cinétosomes descendaient des cinétosomes, tout comme les cellules descendent des cellules. Les cinétosomes seraient ainsi des « particules douées de continuité génétique », qui se reproduisent à partir d'elles-mêmes et sont douées d'une certaine autonomie (voir par exemple Chatton et al. 1929 ; Loison et al. 2017, pp. 29-30). Il semble d'ailleurs que Lwoff voyait ces entités douées de continuité génétique, au début des années 1930, comme des particules autonomes et vivantes, point sur lequel nous reviendrons (Lwoff 1932, p. 143 ; Loison et al. 2017, p. 31).

Quelques précisions sont nécessaires pour comprendre le sens de « continuité génétique » ici, ainsi que le rôle que le concept d'entités douées de continuité génétique a pu jouer dans l'étude de la lysogénie et du cycle de vie du bactériophage. Comme le notent Loison, Gayon et Burian, « génétique » n'est pas ici à prendre au sens

qu'il a dans la science appelée la génétique, mais au sens, plus étymologique, de « genèse » ou « développement de quelque chose » (Loison et al. 2017, p. 30). De plus,

dans le vocabulaire de Lwoff, celui d'un protozoologiste intéressé par les questions de morphogenèse, la « continuité génétique » s'applique à « des entités douées de spécificité qui s'auto-reproduisent. » (Loison et al. 2017, p. 29)

Autrement dit, une certaine spécificité – de structure, de forme – est reproduite avec une certaine autonomie. L'une des conséquences théoriques importantes de ce concept né essentiellement de l'observation au microscope¹¹ (Loison et al. 2017, p. 30) est son applicabilité potentielle à d'autres entités, tels les plasmagènes ou le bactériophage.

Enfin, il est très important de souligner le lien que ce concept de particules douées de continuité génétique *peut* entretenir avec une hérédité néo-lamarckienne, conception dont le poids s'est fait considérablement sentir dans l'histoire de la génétique en France (Burian et al. 1988 ; Burian & Gayon 1990 ; Sapp 1987). Cette hérédité néo-lamarckienne, sur laquelle nous reviendrons, peut être caractérisée comme une pensée de l'hérédité comme un phénomène continu, associé au protoplasme et à sa physiologie, et incluant la possibilité de transmettre les caractères acquis. Elle serait « la continuation de la physiologie protoplasmique dans les cellules filles » (Loison et al. 2017, p. 5).

Cette conception de l'hérédité se distingue de, voire s'oppose à, une hérédité qui refuse l'hérédité des caractères acquis, à une hérédité pensée comme discontinue ou discrète ou mendélienne car associée à des corpuscules – et non au « tout » du protoplasme – comme par exemple l'hypothèse de la pangenèse de Darwin (bien que ce dernier n'ait pas exclu l'hérédité des caractères acquis). Cette hérédité discontinue aurait pour mécanisme central la sélection par l'environnement et non la « simple »

¹¹ « En tant que microscopiste et systématicien, [Lwoff] était convaincu que la meilleure manière d'établir la continuité génétique et de déterminer les pouvoirs qui devraient être assignés aux corps doués de continuité génétique était de travailler avec des corps observables, disponibles pour les biochimistes, les morphologistes, les physiologistes et les systématiciens, et il considérait les cinétosomes comme étant d'intérêt général précisément pour cette raison » (Loison et al. 2017, p. 30 ; Lwoff 1949).

continuité physiologique (voir par exemple Loison 2012a).¹² Si Chatton semble avoir associé le concept de particules douées de continuité génétique à une hérédité lamarckienne¹³, la position de Lwoff était plus tortueuse (Loison et al. 2017, p. 31). Mais nous sommes d'accord avec Loison, Gayon et Burian pour affirmer que Lwoff a rompu avec cette hérédité lamarckienne au cours des années 1940 et 1950, qu'il l'ait ou non soutenue auparavant (Loison et al. 2017, p. 31).¹⁴

Ce concept de particules douées de continuité génétique, concept relativement ouvert, était en tout cas central dans les travaux de Lwoff. Ces particules ont servi à Lwoff de modèle, d'analogie pour penser la lysogénie, comme l'a montré Galperin, en citant Lwoff en 1959.

Toute tentative pour aborder de front le problème des coordinations protoplasmiques est vouée à l'échec. On ne peut se diriger vers ce but ambitieux qu'en empruntant des voies obliques. Il convient, tout d'abord, de broder longuement sur un thème. Pour ce qui me concerne, le leit-motiv fut le développement et l'évolution morphologique et biochimique et le fonctionnement des microorganismes considérés à travers les particules dites autoreproductrices. Chez les bactéries produisant des bactériophages, la nutrition, le métabolisme et les corpuscules doués de continuité génétique interviennent conjointement. Les cinétosomes, leurs mouvements, les facteurs qui gouvernent leur activité spécifique, me servirent de modèle et de guide pour l'attaque des bactéries lysogènes. (Lwoff 1959, p. 18 ; *in* Galperin 1987, p. 212)

Il est intéressant de souligner, à partir de cette citation mais aussi au vu de la carrière scientifique de Lwoff, que l'approche de Lwoff est très différente de celle du Groupe du Phage par exemple. L'objectif de recherche ici n'est pas la reproduction. Les particules « dites » autoreproductrices – nous verrons que ce « dites » a une

¹² Le biologiste et historien des sciences Laurent Loison précise notamment la distinction entre hérédité « bernardienne » et hérédité « pasteurienne », mais tout en remarquant qu'elles ont pu être combinées – en faisant cependant de l'hérédité « pasteurienne » un cas d'exception (Loison 2012a).

¹³ Sur le lien entre le concept d'entité douée de continuité génétique et une certaine conception de la « matière vivante » et de ses propriétés, probablement liée à une approche néo-lamarckienne du vivant, voir Loison et al. 2017, p. 31.

¹⁴ Les travaux et conceptions de Lwoff sont également à replacer dans le cadre de l'influence que Claude Bernard a pu avoir sur ces travaux, comme l'ont souligné Richard Burian et Jean Gayon (1991).

signification importante pour Lwoff dans les années 1950 – ne sont qu'un moyen en vue d'une fin. Cette fin, c'est la compréhension des « coordinations protoplasmiques », c'est-à-dire la compréhension de la complexité des interactions et mécanismes impliqués dans « le développement et l'évolution morphologique et biochimique et le fonctionnement des microorganismes. » Il est ainsi délicat de qualifier André Lwoff, à ce stade de notre étude du moins, de biologiste « moléculaire », car les particules douées de continuité génétique n'étaient ni la « fin » de ses recherches ni pensées comme isolables du « tout » dans lequel elles prenaient place. En outre, la vision du vivant qui sous-tend les travaux de Lwoff tels qu'il les décrit ici est loin d'ériger la reproduction en propriété fondamentale du vivant, puisque c'est l'action conjointe de la nutrition, du métabolisme et des particules dites autoreproductrices que Lwoff étudie. Le vivant est donc ici rattaché à trois propriétés dont l'interaction est fondamentale.

5.2.1.2. Lysogénie et concept de prophage

C'est donc dans ce contexte qu'il faut replacer les recherches par lesquelles Lwoff et ses collaborateurs vont essayer de préciser la nature du phage en étudiant la lysogénie à partir de 1949. Lwoff est au courant des travaux de ses prédécesseurs, et notamment des débats concernant la nature des bactériophages et de la lysogénie. Les bactériophages sont-ils des entités infectieuses exogènes (virus, parasite) ou simplement un principe lytique (de type enzyme) produit par la bactérie ? La lysogénie est-elle une symbiose délicate entre une population de bactéries et un parasite, ou une manifestation exagérée de la physiologie normale microbienne ? Nous ne rappellerons pas ici dans le détail l'ensemble des travaux auxquels se réfère Lwoff ni l'ensemble des débats sur la lysogénie (nous renvoyons aux chapitre 2 et 3 de cette thèse ; voir aussi Lwoff 1953, pp.273-280 ; Galperin 1987 ; Helvoort 1994b ; Loison et al. 2017).

Nous nous concentrerons ici essentiellement sur ce qui permet de comprendre comment Lwoff et ses collaborateurs ont élaboré le concept de prophage, et la manière dont ce concept se situe par rapport à certaines dichotomies qui ont structuré les recherches sur les bactériophages et la lysogénie. La première est celle, soulignée notamment par Helvoort, entre une conception du bactériophage comme agent exogène ou comme agent endogène, à laquelle venait souvent – mais pas systématiquement – se superposer la dichotomie entre organisme et molécule (Helvoort 1994b). La seconde dichotomie, qui selon Loison, Gayon et Burian, n'invalide pas la pertinence de la première mais qualifie mieux les recherches et débats sur la lysogénie – du moins dans le contexte français et plus particulièrement pasteurien – est celle entre conception physiologique et conception corpusculaire – de l'hérédité, et donc de la lysogénie (Loison et al. 2017, pp. 8-9).¹⁵ On pourrait enfin ajouter ici une troisième dichotomie, dont nous parlerons surtout dans la section suivante : celle entre une conception du bactériophage comme un être vivant ou comme une entité non vivante.

Lwoff reconstruit, dans son article de 1953, l'historique des travaux sur la lysogénie jusqu'aux contributions de ses collaborateurs et lui-même. Cet historique présente certes les dangers d'une reconstruction historique faite par l'un des acteurs de l'histoire en question. Cependant, nous le suivrons en grande partie car il permet de souligner la manière dont Lwoff lui-même a situé sa propre approche par rapport à celles de ses prédécesseurs. De plus, Lwoff ne donnait pas du tout à cet historique un rôle accessoire ou un statut de « liste des échecs ou des succès ». Il était convaincu de l'importance, surtout pour les jeunes chercheurs s'aventurant sur un sujet nouveau pour eux, comme ce pouvait être le cas de la lysogénie, de l'histoire pour le présent de la recherche.

Pour de nombreux scientifiques, le futur est plus important que le passé, et l'histoire des sciences commence demain. Actuellement, dans le domaine de la lysogénie, de nombreux faits et conceptions théoriques sont glorieusement

¹⁵ Dans un article qui met en parallèle les recherches sur les bactériophages et celles sur les virus du sarcome de poulet, Sankaran parle de la différence entre styles bactériologique et physiologique (Sankaran 2014).

découverts, faits et conceptions déjà connus depuis longtemps. Il a donc semblé souhaitable de créditer les chercheurs du passé pour leur réussite et aussi d'économiser des efforts non nécessaires orientés vers des redécouvertes tardives. De plus, il est intéressant de savoir comment les phénomènes ont été découverts, comment les problèmes sont nés, ont été attaqués et résolus, et comment et pourquoi nos idées ont évolué. Le danger de parachuter de jeunes scientifiques enthousiastes sur un parterre de fleurs fait de données sélectionnées et de conceptions pleinement épanouies ne devrait pas être sous-estimé. (Lwoff 1953, p. 271)¹⁶

L'histoire permet donc ici non seulement d'éviter de répéter le passé, mais surtout de voir la science comme une véritable recherche, faites de débats d'idées, d'enchevêtrement de données, de constitution de problèmes. Elle ne se réduit en aucun cas à une découverte de faits et de conceptions, donnés une fois pour toutes.

Dans cet historique, Lwoff situe d'abord sa propre approche sur le problème de la lysogénie dans une certaine prise de distance avec l'approche physiologique de l'hérédité, notamment celle développée par Bordet (voir chapitre 2). Comme Lwoff l'écrit en 1953,

Bordet ne réalisa pas que la lyse n'est pas le fait important dans la bactériophagie, que les bactéries peuvent lyser pour des raisons variées, et que le phénomène remarquable était la reproduction d'une particule spécifique qui se multipliait à l'intérieur de la bactérie et de manière fidèle. (Lwoff 1953, p. 276)

Et ce sont très probablement les travaux de Lwoff, avec Chatton, sur des *particules*, visibles au microscope et douées de continuité génétique, qui l'ont conduit à prendre ses distances avec une vision continuiste, physiologique de l'hérédité, et à formuler le problème de la lysogénie en termes de production (ou reproduction) de particules. Pour Bordet, cela semblait difficile voire impossible à concevoir.

¹⁶ Sur l'importance de l'histoire des sciences pour la science, voir aussi Canguilhem dans son article sur la théorie cellulaire paru en 1945, et republié au sein d'une collection de conférences et articles intitulée *La Connaissance de la vie* (Canguilhem 2006, en particulier pp. 51-58).

Apparemment, ni l'hérédité bactérienne ni le pouvoir lysogénique n'étaient conçus comme étant associés à des particules spécifiques douées de continuité génétique. Tout était hérédité physiologique. (Lwoff 1953, p. 276)¹⁷

D'une tout autre manière, Lwoff discute également les travaux de Burnet et McKie à la fin des années 1920 et au début des années 1930 (voir le chapitre 3 de cette thèse ; Sankaran 2010). Ces auteurs ont bien attaqué le problème de la production des bactériophages, de leur perpétuation à l'intérieur des bactéries et de leur libération. L'hypothèse d'un état intracellulaire du phage, appelé « *anlage* », état à partir duquel le phage extracellulaire serait produit, semble être l'une des hypothèses dont Lwoff s'est inspiré pour construire le concept de « probactériophage » ou, comme il sera appelé ensuite, « prophage. » Cependant, le concept d'*anlage*, selon Lwoff, était associé à une certaine ambiguïté. Il pouvait s'agir soit du bactériophage lui-même sous sa forme infectieuse extracellulaire soit du bactériophage sous une autre forme, plus rudimentaire ; et la production de bactériophages à partir de leur *anlage* pouvait être, respectivement, soit une libération soit une activation. Comme le note Lwoff, Burnet semble avoir penché pendant une période pour l'idée que l'*anlage* correspondrait à un bactériophage en symbiose avec la bactérie et qui se multiplierait par fission binaire (Lwoff cite ici un texte de Burnet daté de 1934), la production de bactériophages étant alors conçue comme une libération et non une activation (Lwoff 1953, p. 277).

Cette interprétation de l'*anlage* ne résista pas à l'épreuve des faits observés par la suite par Burnet et Lush. Des bactéries lysogènes détruites ne libèrent aucune particule infectieuse de phage. C'est donc que l'état intracellulaire – l'*anlage* – du

¹⁷ Lwoff poursuit ainsi sa description de l'approche physiologique, sans pour autant reprendre systématiquement le vocabulaire associé, puisque Bordet ne parlait pas de « phage virulent. » Selon Bordet, écrit Lwoff, « la lyse d'une bactérie par un phage virulent était une exagération d'une propriété normale, héréditaire, physiologique ; le pouvoir lysogénique était une partie de la physiologie normale. Ayant ainsi conçu le bactériophage comme le résultat d'un processus normal exagéré, Bordet était prêt à admettre que les bactéries puissent vivre et multiplier tout en produisant des bactériophages. Il n'était, par conséquent, pas surpris de trouver des bactéries douées de pouvoir lysogénique, mais apparemment, l'importance de la découverte n'a pas été réalisée. Et peut-être que la lysogénie a été découverte précisément en raison de ces conceptions quelque peu étranges des bactériophages et de l'hérédité » (Lwoff 1953, p. 276). Loison, Gayon et Burian datent l'abandon, par Lwoff, d'une conception lamarckienne de l'hérédité de l'époque où il travaillait avec Alice Audureau, soit entre 1941 et 1946 (Loison et al. 2017, p. 39).

phage n'est pas semblable à son état extracellulaire de particule infectieuse, et qu'on ne peut pas parler rigoureusement de symbiose.¹⁸ Burnet et Lush ont alors proposé que *l'anlage*, ou la forme intracellulaire du phage, puisse être envisagée comme un gène réintroduit dans la structure génétique de la bactérie (voir chapitre 3). Lwoff reconnaît d'ailleurs la comparaison faite par les auteurs entre phage intracellulaire et gène.¹⁹ Cependant, il garde ses distances avec l'hypothèse de *l'anlage*, à la fois par l'ambiguïté dont elle a été porteuse (laissant penser au phage intracellulaire comme étant de forme identique au phage extracellulaire et semblable à un microorganisme) et parce que la comparaison entre gène et phage intracellulaire n'a été que peu développée.

C'est justement cette idée de forme intracellulaire non infectieuse semblable à un facteur héréditaire, cette analogie entre phage et gène (ou entre phage et « entité douée de continuité génétique »), qui semble essentielle à Lwoff. Partir de cette idée permet d'une part de travailler sur une entité particulière (ce que Bordet ne pouvait faire). Mais cela permet aussi de poser clairement le problème de la production du phage sur des bases nouvelles, sans « rabattre » cette production sur une analogie peu probable entre la forme intracellulaire du phage et un microorganisme ; autrement dit, sans faire de la production de phage un cas particulier de la fission binaire (ce qu'avaient pu faire Burnet et McKie).

Dans son texte, Lwoff insiste sur différents aspects de l'apport des Wollman à l'étude de la lysogénie. Cet apport tient d'abord à la reconnaissance d'une alternance

¹⁸ A cette preuve expérimentale de l'absence de particules infectieuses dans les bactéries lysogènes, absence qui sera confirmée par d'autres travaux, notamment ceux des Wollman et ceux de Doermann, on pouvait malgré tout objecter que les phages étaient bien présents dans la bactérie lysogène, mais « masqués », latents – ce qui rappelle d'ailleurs l'hypothèse faite par Shope en 1937 sur le virus associé au papillome des lapins (voir le chapitre précédent). Mais Lwoff, contre cette hypothèse d'un phage qui serait « latent » ou « caché » dans la bactérie, rappelle les travaux de den Dooren de Jong avec la bactérie *B. megatherium* et ses spores (Lwoff 1953, pp. 277-278). Ces travaux devaient fournir une première preuve, ou étape vers la preuve, de l'absence de phages infectieux dans les bactéries lysogènes.

¹⁹ La manière dont Lwoff présente son analyse est intéressante. Il reconnaît que Burnet et Lush ont « discuté » l'hypothèse de Wollman du phage intracellulaire comme gène. En ce sens, il fait remonter la genèse de son propre concept de prophage non pas à Burnet et Lush, mais à Eugène Wollman qui avait, dès 1925, suggéré cette analogie entre phage intracellulaire (et même extracellulaire pour Wollman) et gène – en réalité, les Wollman parlaient plus exactement de facteur héréditaire (Gayon & Burian 2017) –, là où Burnet et Lush ne font cette analogie qu'en 1936 (voir chapitre 3).

entre phases infectieuse et non infectieuse – alternance mise en évidence par les époux Wollman et confirmée par Doermann (Lwoff 1953, p. 279 ; Doermann 1966) – ce qui a permis de prouver que le phage intracellulaire n'était pas présent sous la même forme que le phage extracellulaire. L'apport des Wollman tient ensuite à l'hypothèse que le phage serait semblable à un facteur héréditaire au sens mendélien, donc semblable à un gène, mais, et c'est là un aspect très important, ce gène serait potentiellement infectieux. Plus précisément, Eugène Wollman avait émis la possibilité d'une hérédité « horizontale » en plus de l'hérédité verticale. Le facteur héréditaire que serait le phage pourrait ainsi être transmis verticalement, lors de la division bactérienne (transmission de mère en fille), ou horizontalement par infection à une bactérie sensible, mécanisme que Wollman nomme « para-hérédité » (voir les chapitres 2 et 3).²⁰

C'est en partant de cette conception génétique du phage, conception corpusculaire associant à l'hérédité « normale » une para-hérédité, que Lwoff et ses collaborateurs abordèrent les différents problèmes relatifs à la lysogénie en 1949. « Génétique » à cette date avait déjà davantage le sens que ce mot a lorsqu'on parle de la science génétique, étant donné l'association faite par Wollman et reprise par Lwoff entre phage et gène. Il est même probable que ce soit notamment sur cette base que Lwoff ait rapproché le phage des autres virus. En effet, dans l'Appendice II de son article de 1953 sur la lysogénie, Lwoff propose une courte chronologie, mais il est significatif qu'il ait inclus dans celle-ci les noms de Schlesinger, de Muller, de Stanley, de Bawden, Pirie, Bernal et Fankuchen. Ces différents chercheurs avaient eux aussi, quoique de manière

²⁰ Galperin fait remarquer que Wollman lui-même ne semble pas avoir fait le lien entre la para-hérédité, la lysogénie et le phénomène de la transformation étudié par Griffith en 1928, puis par Avery et ses collaborateurs en 1944. Selon Galperin, Lwoff fera le lien. Cependant, on peut se demander si la connexion entre la transformation bactérienne et la lysogénie n'a pas été faite plus tôt. Neeraja Sankaran suggère en effet que Galperin pourrait ne pas avoir tout à fait raison en affirmant que c'est Lwoff qui fait le premier cette connexion. En effet, « à la fin des années 1930, James Murphy dressait déjà des analogies entre la transformation bactérienne, le bactériophage et son propre "mutagène transmissible" – un modèle qu'il proposait comme une alternative à la théorie qui concevait l'agent de la tumeur comme un virus » (Neeraja Sankaran, communication personnelle, 27 juin 2018). Il faudrait donc déterminer dans quelle mesure Murphy, dont les travaux portaient avant tout sur les tumeurs, a étudié la lysogénie en la comparant au phénomène des tumeurs transmissibles.

différente, rapprocher les virus des gènes (Lwoff 1953, p. 329 ; voir les chapitres 2 et 3 de cette thèse).

Le « pouvoir » des bactéries lysogènes était ainsi progressivement compris en termes génétiques. Cependant, pour préciser la compréhension du phénomène, il fallait déterminer, comme l'ont souligné Loison, Gayon et Burian, si la lysogénie était une propriété attachée à une souche ou population de bactéries, ou si elle était une propriété attachée à une bactérie individuelle (Loison et al. 2017, p. 35). Cette question semblait en effet cruciale pour déterminer le statut du bactériophage. Fait-il « partie » des bactéries au même titre qu'une enzyme bactérienne par exemple, ou a-t-il une individualité propre ? Si la lysogénie est une propriété d'une souche de bactéries, alors il est beaucoup plus délicat de penser le phage comme une entité différente de la bactérie : il semblerait au contraire faire partie de ce qui caractérise une souche entière de bactéries. Pour déterminer avec précision ce qu'on appelle « lysogénie », et la relation entre phage et bactérie, il fallait donc, comme l'avait suggéré Wollman, étudier une bactérie individuelle, et non toute une population. Une telle étude devrait également permettre de déterminer comment les phages sont produits et libérés.

Ces questions ont été abordées par Lwoff et Antoinette Gutmann. L'objectif était plus précisément de déterminer si les phages étaient libérés lors de la lyse de la bactérie (comme l'avaient suggéré Burnet et McKie) ou lors de la division bactérienne (comme l'avait proposé Northrop). Cette deuxième hypothèse, ou hypothèse de la sécrétion, voyait dans la production des phages une activité normale de la bactérie. Northrop l'avait prouvée – preuve que critiqueront justement Lwoff et Gutmann – en comparant la cinétique de la production du phage avec celle de la production d'une enzyme, et avec la croissance bactérienne. Selon Northrop, les trois variables augmentaient toutes de manière logarithmique, ce qui prouvait que le phage était produit et libéré pendant la croissance de la bactérie, et non lorsque celle-ci était lysée. Lwoff et Gutmann (1950) ont montré que de telles expériences basées sur la cinétique d'une population ne prouvaient rien. Elles ne permettaient pas de savoir ce qui se passe. Que chaque bactérie d'une population produise un phage par division, ou

qu'une unique bactérie libère 100 phages lors de sa lyse, la cinétique de multiplication serait la même. Il fallait donc étudier le phénomène non au niveau de la population, mais au niveau de la bactérie individuelle.

A l'aide notamment d'un micromanipulateur²¹, Lwoff et Gutmann ont isolé une unique bactérie lysogène lavée de l'espèce *B. megatherium* (celle utilisée par les Wollman et par den Dooren de Jong)²² dans une micro-goutte. Puis ils ont testé, à différents intervalles de temps, des portions égales de la culture initiale. Les résultats sont résumés ainsi par Lwoff en 1953.

Lorsqu'on permettait à une unique bactérie isolée de se diviser 19 fois, chaque bactérie fille isolée donnait naissance à un clone lysogénique. Comme aucun phage libre n'apparaissait durant l'expérience, la lysogénie était maintenue en l'absence de phage libre, extérieur. (Lwoff 1953, p. 280)

Ces expériences ne confirmaient pas seulement le maintien de la lysogénie en l'absence de phage libre. Elles prouvaient aussi que des bactéries lysogènes pouvaient croître et se diviser *sans produire de phage*. La production et libération de phages n'était donc en aucun cas un « corollaire nécessaire » de la croissance et multiplication bactérienne (Lwoff 1953, p. 280). L'hypothèse de la sécrétion pouvait être rejetée. Cela montrait en outre que seule une petite portion de la population bactérienne lyse en relâchant des phages (produits par les bactéries lysées). La production de phages est donc, comme le soulignent les auteurs, létale pour la bactérie. Dans ces circonstances, il devient fortement probable que le phage ne soit pas une « partie » normale de la bactérie, et qu'il ait sa propre identité.

Les bactériophages n'étant pas sécrétés par les bactéries, et l'hypothèse qu'ils soient présents dans les bactéries pendant 19 générations tout en étant cachés ayant

²¹ Le système expérimental, et les instruments utilisés par Lwoff et Gutmann sont décrits plus précisément par Loison, Gayon et Burian (Loison et al. 2017, p. 34).

²² C'est d'abord auprès d'Eugène Wollman que Lwoff a été familiarisé avec cette espèce de bactéries assez grandes dont l'orthographe a depuis changé de nom, comme le note avec humour Lwoff en 1966. « Par conséquent, surtout entre 1930 et 1939, j'ai été présenté à *Bacillus megatherium*. Je sais : ce n'est pas la bonne orthographe. Mais dans le bon vieux temps l'espèce possédait un *h*, qu'elle perdit seulement plus tard dans une bataille taxonomique. Le genre de choses qui arrivent » (Lwoff 1966, p. 88).

été éliminée (Lwoff et Gutmann 1950, Loison et al. 2017, pp. 35-36), Lwoff et Gutmann ont donc pu établir avec certitude que le phage était présent dans la bactérie lysogène, mais sous une forme non infectieuse, endogène. Il restait à déterminer comment cette forme non infectieuse pouvait conduire à la production de particules infectieuses, question au centre des recherches du Groupe du Phage.

Lwoff, avec l'aide de Lou Siminovitch et de Niels Kjelgaard, s'est concentré sur la recherche de ce qui déclenchait la production du phage, ce qui était responsable de son « induction. » C'est finalement par des irradiations que Lwoff parviendra à induire la production de phages, et donc la lyse rapide des bactéries qui en est caractéristique. Lwoff interpréta cette « aptitude » à l'induction comme le résultat d'une perturbation du métabolisme bactérien (Lwoff et al. 1950a, 1950b & 1950c).²³

Dès lors, et même si certaines questions demeuraient en suspens, le cycle entier de la lysogénie pouvait être schématisé (Lwoff 1953, p. 272), et une définition claire pouvait être donnée. Lwoff et ses collaborateurs, aidés par la suite notamment par François Jacob et Elie Wollman, le fils d'Eugène et Elisabeth Wollman, allaient même redéfinir certains concepts, et en développer de nouveaux. Comme le soulignent Loison, Gayon et Burian, Lwoff accordait une grande importance à la précision du vocabulaire (Loison et al. 2017, p. 38 ; voir également Jacob 1987).

Pour Lwoff (tout comme pour Monod et Jacob), les mots ont non seulement la fonction d'enregistrer les progrès de la connaissance, mais aussi de provoquer de nouvelles connaissances : en indiquant une direction pour la recherche à suivre et en formant de nouveaux concepts pour guider la recherche à venir des expérimentateurs. (Loison et al. 2017, p. 38)

Nous verrons comment Lwoff a précisément appliqué ces idées au concept de virus et à celui de vie.

Mais dans son article de 1953, ce sont les concepts associés à la compréhension présente et à venir de la lysogénie qu'il lui faut définir. Dans la section intitulée « Vue

²³ Pour une description plus précise de ces travaux, voir par exemple Lwoff 1966, pp. 91-94 ; Loison et al. 2017, pp. 36-38.

générale de la lysogénie », Lwoff présente très bien le nouveau vocabulaire de la lysogénie, dont nous ne résumons ici que quelques points importants pour la construction du concept de virus.²⁴

La lysogénie est le pouvoir héréditaire de produire le bactériophage. *Une bactérie lysogénique est une bactérie possédant et transmettant le pouvoir de produire le bactériophage.* Chaque bactérie d'une souche lysogénique donne naissance à un clone lysogénique. (Lwoff 1953, p. 271)

Après cette définition, qui fait de la lysogénie une propriété attachée avant tout à une bactérie individuelle, Lwoff insiste sur le fait que cette propriété ne peut être transmise que sous la forme d'un caractère potentiel, car lorsque ce caractère s'exprime, la bactérie meurt. Il en vient alors à la définition et caractérisation de la structure attachée à ce caractère potentiel, le prophage.

Lorsqu'une bactérie non lysogène est infectée et lysogénisée par un phage donné, la souche lysogène produit le phage original. Par conséquent, les bactéries lysogènes perpétuent une structure spécifique [...]. Mais lorsqu'une bactérie lysogène est détruite, aucune particule infectieuse n'est relâchée. La lysogénie est donc perpétuée sous la forme d'une structure non infectieuse. Cette structure spécifique non infectieuse, douée de continuité génétique, est appelée prophage. *Le prophage est la forme par laquelle les bactéries lysogènes perpétuent le pouvoir de produire le phage.* Sa multiplication est corrélée avec la reproduction bactérienne. Il semble être localisé sur un site spécifique du chromosome bactérien et se comporter lors des croisements comme un gène bactérien. (*Ibid.*, p. 272)

La description du prophage reflète à bien des égards la manière dont la conception de Lwoff, sur l'hérédité notamment, a évolué. L'idée de particule douée de continuité génétique est toujours présente, mais elle est devenue proprement « génétique » au sens de la science génétique. C'est ce que confirme le vocabulaire employé par Lwoff lorsqu'il distingue ensuite entre phase végétative et phase « réductive. » L'infection

²⁴ Voir également l'Appendice I de cet article de 1953, qui est un glossaire de la lysogénie (Lwoff 1953, p. 328).

peut être « réductive » si elle conduit le « matériel génétique du phage ou germe infectant » à être réduit en prophage ; mais l'infection peut aussi être productive et mener à la phase végétative, qui aboutit à la lyse de la bactérie et à la libération de particules de phage.

Au cours de la phase végétative, le matériel génétique du phage est multiplié sous la forme du *gonophage*, et les protéines spécifiques du phage sont synthétisées en même temps que l'acide nucléique. (*Ibid.*, p. 272)

L'influence des travaux de Hershey et Chase en 1952, qui ont consolidé une conception matérielle du gène où celui-ci est associé à une macromolécule, l'ADN, ont certainement eu un rôle dans la « molécularisation » du concept de prophage, que Lwoff avait déjà proposé en 1950, mais qu'il reformulait en 1953 (Loison et al. 2017, pp. 40-41).²⁵ En outre, les recherches menées sur le déterminisme génétique de la lysogénie, indépendamment par Elie Wollman d'une part, et par Esther et Joshua Lederberg d'autre part, ont également contribué à cette molécularisation. Notamment, Elie Wollman avait proposé en 1953 quatre modèles possibles pour penser la nature du phage et le déterminisme de la lysogénie. L'un de ces modèles faisait du phage l'équivalent d'un gène, intimement lié au matériel génétique de la bactérie (Wollman 1953).²⁶

En 1953 cependant, Lwoff parle non seulement du matériel génétique du phage, mais aussi, lorsqu'il décrit les liens entre phage et immunité bactérienne, « des » gènes du phage, comme le remarquent Loison, Gayon et Burian (Loison et al. 2017, p. 42).

Dans une bactérie lysogène, des phages infectieux proches ne peuvent généralement pas être réduits en prophage. C'est ce qu'on appelle

²⁵ Le changement dans le contexte scientifique explique en grande partie la différence entre la manière dont le concept de prophage a été reçu dans les années 1950, et la manière dont celui d'*anlage* a été reçu dans les années 1930 (pour une analyse plus détaillée, voir Sankaran 2010, pp. 582-3). Il fallait sans doute attendre que la réalité matérielle des gènes soit précisée (acide nucléique) pour que le prophage soit plus qu'une simple disposition, « *anlage* », un potentiel abstrait. Associé à un acide nucléique, il devenait concret. En outre, comme le souligne Sankaran, le phage était devenu une entité connue, et le prophage prenait place dans le contexte de la génétique bactérienne. « [...] son hypothèse du prophage fournissait un fondement pour la génétique microbienne bien plus conséquent que la simple explication d'une curiosité isolée, ce que faisait Burnet au moment où il a publié » (Sankaran 2010, p. 583).

²⁶ Sur les recherches menées par Elie Wollman, Esther et Joshua Lederberg, voir par exemple Galperin 1987, pp. 219-222.

l'incompatibilité. C'est comme si la réduction en prophage ne pouvait prendre place qu'en un site spécifique et unique de la bactérie qui, une fois occupé par un prophage, serait incapable d'accueillir les nouveaux phages infectieux [si ceux-ci sont proches du premier phage]. Le prophage d'une bactérie lysogène peut être visualisé comme une portion de matériel génétique contenant les gènes du phage. Le prophage bloque le développement du phage et est responsable de l'immunité bactérienne. (*Ibid.*, p. 273)²⁷

La compréhension de la lysogénie était loin d'être terminée, comme en témoignent notamment les recherches sur le phage tempéré λ , même après 1953, d'Elie Wollman et de François Jacob, d'Esther et Joshua Lederberg, mais également d'Arthur Pardee et de Jacques Monod. L'ensemble de ces recherches allait préciser la conception génétique du prophage, et déplacer le lieu même de l'hérédité : d'un modèle pour l'étude de l'hérédité cytoplasmique, le phage devint un modèle pour l'étude de l'hérédité nucléaire (Galperin 1987, pp. 219-222 ; Galperin 1991).

Les recherches sur le déterminisme génétique de la lysogénie devaient aboutir, notamment au travers du projet PaJaMo (pour Arthur Pardee, François Jacob et Jacques Monod), à l'élaboration d'un schéma général de régulation négative de l'expression des gènes. Si le prophage ne conduit pas à la production de phages (et donc peut « coexister »²⁸ avec la bactérie pendant plusieurs générations), c'est parce qu'un gène du prophage, gène « régulateur »²⁹, produit un ARN messenger³⁰ qui

²⁷ Lwoff parle également « des » caractères génétiques du phage, lorsqu'il précise que le pouvoir de lysogéniser est le propre des phages « tempérés », par opposition aux phages « virulents » qui ne peuvent mener qu'à une infection productive (phase végétative). La tempérance et la virulence peuvent être modifiées par mutation, et des phages tempérés peuvent devenir virulents et inversement. La description de Lwoff indique bien, ici aussi, le poids d'une approche génétique où le phage est associé à plusieurs gènes : « Le caractère 'virulence' se comporte lors des croisements comme les autres caractères génétiques du phage » (Lwoff 1953, p. 273).

²⁸ Le terme « coexister » renvoie à l'idée de symbiose. Lwoff avait d'abord pris ses distances avec l'idée que la relation entre bactérie et phage soit une symbiose, comme d'Hérelle ou plus tard Burnet et McKie avaient pu le proposer. Ce refus était notamment fondé sur deux raisons : le phage ne semblait ni être un microorganisme, ni se multiplier par fission binaire. Cependant, en 1953, Lwoff admet l'usage du mot symbiose, mais avec la précaution de n'attacher l'adjectif « symbiotique » qu'au phage extracellulaire, et pas au prophage (Lwoff 1953, p. 331). D'autres chercheurs, comme Esther et Joshua Lederberg par exemple, hésitaient moins à parler de « symbiose de provirus » lors de leurs recherches avec le phage tempéré λ (Lederberg & Lederberg 1953, p. 61).

²⁹ Un gène régulateur est un gène dont la seule fonction est de réguler l'activité et l'expression des autres gènes. Ceux-ci, soit les gènes qui codent pour des protéines, sont appelés gènes « structuraux »

synthétise un « répresseur », protéine inhibitrice qui bloque la transcription des gènes en ARN en se fixant sur des séquences d'ADN appelées « opérateurs », situés en amont des gènes qui sont ainsi régulés (Morange 2003, pp. 200-204). Certains agents, comme les irradiations utilisées par Lwoff et ses collaborateurs, pouvaient cependant perturber la synthèse du répresseur et « induire » la production de phages. Les gènes du prophage pouvaient alors s'exprimer et synthétiser les protéines structurales et régulatrices du phage, faisant passer l'infection en phase végétative. Ce modèle de régulation, appelé par la suite « modèle de l'opéron », permettait de rendre compte du déterminisme génétique « indirect », « négatif » de la lysogénie – et également de « l'adaptation enzymatique » (Lwoff 1966, pp. 94-96 ; Morange 2003, chapitre 14 ; Loison & Morange 2017).

Avant d'analyser le concept de virus élaboré par Lwoff à partir de ces travaux sur la lysogénie, il est important de souligner deux choses.

D'une part, l'étude de la lysogénie permettait de rapprocher, sans les confondre, et même en précisant les relations qui les unissaient, des phénomènes ayant certaines analogies. « La Lysogénie occupe une position privilégiée au croisement entre hérédité normale et pathologique, entre gènes et virus » (Lwoff 1953, p. 270).³¹ La dichotomie entre endogène et exogène pouvait donc être dépassée : le prophage est une forme endogène de la forme infectieuse exogène du phage.

D'autre part, les travaux de « l'école française de biologie moléculaire » (Morange 2003, chapitre 14), caractérisés par l'importance d'une conception néo-lamarckienne, physiologique de l'hérédité, présentaient une « biologie moléculaire » sensiblement différente de celle développée au sein du Groupe du Phage. Selon Burian, Gayon et Zallen, la « faiblesse » de l'école française, qui tendait à minimiser le rôle des gènes et du noyau (vision corpusculaire de l'hérédité) au profit de celui du cytoplasme (vision physiologique, continuiste de l'hérédité), a aussi, d'une certaine manière, était sa force,

(sur l'importance de la distinction entre gènes régulateurs et gènes structuraux, voir par exemple Morange 2003, pp. 204-208).

³⁰ Sur l'ARN messager et sa découverte, voir Morange 2003, chapitre 13.

³¹ Sur les rapports entre hérédité et infection, voir Gaudillère et Löwy 2001.

car elle n'a pas eu à se construire contre ou sans la biochimie. Celle-ci était constamment au cœur des recherches, contrairement au cas du Groupe du Phage (Burian et al. 1988).

La « vision moléculaire » du vivant associée à une telle approche avait donc beaucoup moins tendance, de manière générale, à faire de la reproduction « la » base fondamentale de la vie. Comme nous l'avons vu dans les travaux de Lwoff, d'autres processus, tels la nutrition, le métabolisme, étaient tout aussi essentiels, et il n'était pas question d'isoler ces processus les uns des autres.³² La focalisation sur les particules dites autoreproductrices n'était pour Lwoff qu'un *moyen* pour comprendre le développement et le fonctionnement général des microorganismes dans toute leur complexité. Lwoff ne semblait pas d'ailleurs savoir s'il était lui-même un biologiste « moléculaire ». Dans l'article écrit en 1966 au sein de l'ouvrage collectif en l'honneur de Max Delbrück, et suite à la demande des éditeurs de décrire une contribution significative à la biologie moléculaire³³, Lwoff prend le qualificatif « moléculaire », en général et quand il lui est attribué, avec humour et avec une distance non dissimulée.

J'ai travaillé sur la lysogénie sans arrière-pensée. Pourtant, comme le prophage est une molécule – d'acide nucléique – et comme j'en étudiais la biologie, je suis plus tard devenu un biologiste moléculaire. Position redoutable, puisqu'aux environs de 1950, les futurs biologistes moléculaires ne pensaient pas à eux-mêmes en tant que tels. La vertu incommensurable de cette appellation magique a été découverte seulement ensuite. Peut-être devrais-je ajouter que je suis incapable de dire jusqu'à quel point je me sens moléculaire, si je suis moléculaire. (Lwoff 1966, p. 91).³⁴

³² D'autres caractéristiques distinguent, dans son ensemble, l'école française de biologie moléculaire, notamment un intérêt pour les phénomènes paragénétiques (Sapp 1987) et l'influence de Claude Bernard (Burian & Gayon 1991 ; Morange 2003, p. 212).

³³ À cette demande, Lwoff commence par répondre avec humour qu'« un scientifique ne devrait jamais essayer de juger la valeur de ses propres résultats, significatifs ou non, mais surtout lorsque non. C'est la Règle d'Or de l'hygiène intellectuelle » (Lwoff 1966, p. 88). Plus sérieusement, Lwoff semblait ne pas être très à l'aise – et à raison – avec une pratique courante qui est d'associer un nom à une « contribution significative. » À plusieurs reprises, Lwoff a souligné l'aspect collectif des recherches qu'il a entreprises (Lwoff 1953, p. 280 ; Lwoff 1966, p. 97).

³⁴ Ce chapitre est, outre son intérêt scientifique, historique et philosophique, une preuve remarquable de l'humour dont Lwoff faisait preuve, comparant par exemple le prophage à un « hors d'œuvre » en

En 1953, Lwoff écrivait que « l'étude des bactéries lysogéniques a modifié nos conceptions concernant l'origine, la nature, la biologie et la physiologie des bactériophages, et a posé le problème de l'immunité cellulaire » (Lwoff 1953, p. 270). En 1966, il précisait que « la Lysogénie a également conduit à la définition des virus, au véritable concept de virus » (Lwoff 1966, p. 97). Quel impact l'étude de la lysogénie a-t-elle eu, dans la pensée de Lwoff, sur la manière dont les virus en général pouvaient être conçus ?

5.2.2. Concept de virus et vision du vivant chez André Lwoff (1953-1969)

Cette section a pour objectif de présenter en l'analysant le concept de virus élaboré par André Lwoff dans les années 1950, et de préciser la vision du vivant associée à ce concept dans la pensée de Lwoff. La période couverte va de la première formulation d'un concept de virus en 1953 dans l'article « Lysogénie » (Lwoff 1953), jusqu'à l'édition française en 1969 du livre *L'Ordre Biologique* (Lwoff 1969), livre qui reprend, mais avec des développements importants, les « conférences Compton » données par Lwoff en 1960 à Boston au Massachusetts Institute of Technology.

5.2.2.1. Article de 1953 : proposition d'une définition des virus

Dans l'article de 1953, la définition des bactériophages et des virus est en construction. A la fin de l'article, Lwoff pose la question : « Est-ce que le bactériophage est un virus ? Qu'est-ce qu'un virus ? ». Sur la base des travaux sur la lysogénie, Lwoff commence par critiquer certaines définitions qui ont été données du bactériophage.

raison de son étymologie (Lwoff 1966, p. 91). Il est donc très tentant de le citer encore une fois sur l'aspect « moléculaire » de ses recherches. « En écrivant cet article, j'ai éprouvé de sérieuses difficultés psychologiques, car les contributeurs sont considérés par les triumvirs [Cairns, Stent et Watson] comme faisant partie du 'panorama humain du paysage de la biologie moléculaire'. Seigneur ! / Jamais je n'avais pensé à moi-même comme à un panorama, ou comme partie d'un panorama, qu'il soit humain ou non. Non, jamais. Mais la biologie moléculaire aujourd'hui envahit tout, et si elle se métamorphose en paysage, que pouvons-nous faire ? Peindre. C'est mon intime, heuristique, moléculaire et humaine conclusion » (Lwoff 1966, p. 97).

En particulier, il critique la définition proposée par Luria des phages comme « unités exogènes infra-microscopiques capables de multiplication uniquement à l'intérieur de cellules vivantes spécifiques » (Lwoff 1953, p. 332 ; Delbrück 1950). La critique de Lwoff porte sur l'adjectif « exogène. » Selon Lwoff, non seulement le *bactériophage* est formé de manière endogène, mais en outre le *prophage* est « phylogénétiquement » endogène. Lwoff n'explique pas ce qu'il entend par « phylogénétique », mais il est possible qu'il suppose un lien évolutif entre le prophage et le chromosome bactérien, puisque le premier est intégré au second et qu'il semble se comporter comme les gènes bactériens lorsqu'il est intégré. Une définition du bactériophage en trois points est alors donnée. Le bactériophage a) ne possède qu'un type d'acide nucléique ; b) est reproduit à partir de son acide nucléique ou prophage et non à partir de la « somme intégrée de ses constituants » ; c) ne se reproduit pas par fission binaire mais à partir de l'organisation de matériel hétérogène, « non phage » (Lwoff 1953, p. 332).

Nous reviendrons en détail sur ces points qui figurent également dans l'article de 1957, mais on peut remarquer que dès 1953, Lwoff a clairement en tête l'idée que les bactériophages sont différents des cellules et des protistes. Ils en diffèrent, comme il l'écrit juste après, non seulement par leur taille mais également par leur composition chimique et leur mode de reproduction. Et c'est sur la base de cette première définition des bactériophages que Lwoff suppose que l'on pourra définir les virus.

Nous croyons que les propriétés assignées aux bactériophages, *particules de nucléoprotéines ne possédant qu'un seul type d'acide nucléique*, sont partagées par un certain nombre de 'petites' particules infectieuses, parasites de manière obligatoire, parfois pathogènes, qui sont étudiées par les virologistes. Une distinction entre virus et non virus pourrait peut-être être tentée sur cette base. Si cette différence entre virus et non virus devait se trouver justifiée et généralisable, alors le terme virus pourrait acquérir, enfin, une signification définitive. (Lwoff 1953, p. 332. Je souligne)

Il semble ici que Lwoff fasse le rapprochement entre bactériophage et virus non pas sur la base d'un phénomène comme l'interférence comme l'avait fait par exemple Max Delbrück (voir le chapitre 4 de cette thèse) ou sur le type particulier de parasitisme

comme l'avait fait Thomas Rivers (voir chapitre 3), mais avant tout sur la base de leur composition chimique. Toutes les particules en question sont des « particules de nucléoprotéines ne possédant qu'un seul type d'acide nucléique. » La base de la définition semble donc bien être « moléculaire ». Cependant, à cette base moléculaire Lwoff vient ajouter d'autres caractéristiques, tels le parasitisme obligatoire ou l'aspect accidentel et non nécessaire de la pathogénicité.

Avant de montrer comment cette ébauche de définition s'est développée pour aboutir à l'article de 1957, il n'est pas inutile de préciser que Lwoff, tout en cherchant à donner au mot « virus » un sens définitif, regrette quelque peu que ce soit ce mot, « virus », qui en vienne à désigner les particules de nucléoprotéines associées au cycle de vie tel qu'il a été décrit lors des travaux sur la lysogénie, regret qui sera également exprimé en 1957.

Depuis leur découverte, ces agents qui ne sont pas visibles avec un microscope ordinaire ont été successivement appelés virus filtrables, ultravirus et inframicrobes. Mais en raison du *principe de moindre effort*³⁵, et peut-être aussi parce que personne n'était assez prétentieux ou modeste pour se décrire soi-même comme un ultra-virologiste ou un infra-microbiologiste, l'habitude de se référer aux virus invisibles simplement à l'aide du terme *virus* a prévalu. En conséquence, les protistes et les microbes, les agents visibles des maladies infectieuses, ont perdu leur droit séculaire d'être appelés virus. L'évolution du langage étant irréversible, on ne peut que ratifier, à regret, cette altération populaire du sens du mot virus. (Lwoff 1953, p. 331)

L'analyse que fait ici Lwoff de l'évolution du langage montre un attachement au sens des mots en même temps qu'elle reflète le contexte pasteurien où le mot virus – bien qu'il y ait eu des exceptions comme ce fut le cas de d'Hérelle par exemple – a pendant longtemps eu un sens bien établi : le sens de microbe ou de microorganisme.

³⁵ En français dans le texte.

5.2.2.2. Article de 1957 : « Le Concept de virus »

L'article de 1957 intitulé « Le Concept de virus » est la retranscription de la présentation de Lwoff faite à l'occasion de la Third Marjory Stephenson Memorial Lecture.³⁶ La définition proposée est non seulement plus précise, mais en outre, Lwoff met en avant la manière dont il a procédé pour définir, et admet dès le début de sa présentation qu'il n'évitera pas les discussions concernant les notions d'organisme et de vie, notions « qui sont considérées comme des sujets hautement périlleux » (Lwoff 1957, p. 239).

Dès l'introduction de cette conférence, Lwoff met en évidence la disparité des conceptions au sujet des virus parmi les virologistes, disparité dont Lwoff souligne avec humour qu'elle pourrait être plus dangereuse que les virus eux-mêmes : « le vrai danger vient des virologistes » (*Ibid.*, p. 239). L'auteur synthétise alors cette disparité en la regroupant en trois grandes prises de position.

Certains virologistes sont convaincus que les virus sont des micro-organismes. Cette conception est exprimée par l'ouvrage de Sir MacFarlane Burnet, *Virus as Organism [Le Virus comme Organisme]*. D'autres virologistes, comme Wendell Stanley, ont le sentiment que les virus devraient être vus comme des molécules. Une troisième catégorie est représentée par F. C. Bawden et N. W. Pirie qui écrivent que « les affirmations selon lesquelles les virus sont de petits organismes doivent être regardées avec autant de suspicion que les affirmations selon lesquelles ils sont de simples molécules. » (Lwoff 1957, p. 239 ; voir le chapitre 3 de cette thèse).

Avant de décrire la manière dont Lwoff lui-même prend position au sein de cette controverse sur la nature des virus, on peut noter qu'il semble d'abord donner raison au biologiste Christopher Howard Andrewes lorsque celui-ci affirme, dans un chapitre de 1952 intitulé « Les Virus comme organismes », que la manière dont un biologiste conçoit les virus est fonction du point de vue qu'il adopte.

³⁶ Aujourd'hui nommées Marjory Stephenson Prize Lectures, ces "lectures" ont été établies en 1953 par la Society for General Microbiology, soit cinq ans après le décès de Marjorie Stephenson, biochimiste anglaise et l'une des fondatrices de la Society for General Microbiology.

« Selon ma propre expérience », écrit le Docteur Andrewes, « ceux qui ont étudié les virus en prenant un point de vue plus large ont plus tendance à les considérer comme des organismes, alors que d'autres, qui les ont considérés peut-être d'un point de vue plus restreint, ont plus tendance à jouer [toy] avec d'autres hypothèses. » (Lwoff 1957, p. 239 ; Andrewes 1952a).

En réalité, Lwoff cite Andrewes non pour lui donner raison, mais pour vivement critiquer, comme il le fait plus loin dans l'article, l'idée que la définition ou le concept de virus est *une question de point de vue*. Comme il le dira ensuite, c'est une question de logique et de faits, et non de point de vue. Avec une touche d'humour, Lwoff s'avoue alors plus proche, parmi les trois positions exposées, de celle de Bawden et Pirie, qui pourrait pourtant apparaître, si l'on suit l'analyse de Andrewes, comme « le résultat de l'absence de tout point de vue, qu'il soit large ou restreint. Étant pourtant en complet accord avec eux, j'ai tendance à penser que cette opinion est le résultat d'une grande concentration mentale » (Lwoff 1957, pp. 239-240).

Après avoir exposé cette disparité de conceptions et explicité son propre point de départ, Lwoff pose alors le problème au cœur de sa conférence. Si les virus ne sont ni des organismes, ni des molécules, que sont-ils ? Quelle est leur nature ? En réponse à ce problème, Lwoff soutient la thèse suivante, tautologique ou paradoxale selon le sens que l'on met derrière le mot « virus » : « les virus sont des virus » (Lwoff 1957, p. 240 et p. 252). Cette thèse, dont la simplicité apparente, comme le souligne Lwoff, cache une tâche difficile³⁷, peut être comprise comme la revendication d'une identité propre des virus, de la cohérence d'une catégorie « virus », différente des autres catégories d'agents infectieux existantes. Il faut alors *définir* cette catégorie et lui donner une consistance. La méthode suivie par Lwoff allie faits et logique, et procède scrupuleusement par étapes.

³⁷ Dans la section intitulée « Autocritique » de cet article qui résume le journal qu'il a tenu tout au long de l'élaboration du concept de virus, Lwoff avoue avoir donné naissance à ce concept de virus « dans la douleur et les larmes » (Lwoff 1957, p. 250).

En premier lieu, Lwoff part de certains « faits », qui sont ici ceux qui se rapportent au cycle entier du bactériophage.³⁸ Ce qui est essentiel pour Lwoff, c'est justement de considérer le cycle *entier*, et de partir de celui-ci pour élaborer une définition du bactériophage – et des virus (Lwoff mélange ici les deux termes ; nous verrons par la suite comment ces deux termes sont précisément liés par Lwoff). Construire une définition à partir du cycle entier du bactériophage signifie, pour Lwoff, éviter une erreur de logique. On pourrait en effet raisonner ainsi, en partant de l'idée que l'infectiosité par exemple, comme le souligne Luria, est une propriété qu'on attend de toute entité qu'on appellera « virus » : l'infectiosité est une caractéristique essentielle qui doit faire partie de la définition de « bactériophage » et de « virus ». Voici le raisonnement comportant une erreur : l'infectiosité est une caractéristique essentielle du virus/du bactériophage ; or elle ne se retrouve pas chez le prophage ou chez le phage végétatif ; donc le prophage n'est pas un bactériophage/un virus, et le phage végétatif non plus (*Ibid.*, p. 242).

Cette conclusion est erronée : il n'est pas nécessaire que les propriétés caractéristiques d'une classe – les propriétés essentielles à sa définition, et en particulier les propriétés qui la distinguent des autres classes, les propriétés « discriminantes » – soient toujours présentes, à tout moment et chez tous les individus qui appartiennent à cette classe. Il n'est pas nécessaire, pour être un mammifère, de produire du lait constamment, bien que la possession de mamelles capables de produire du lait soit un trait caractéristique des mammifères, qui fait partie de leur définition. L'analyse de Lwoff fait ainsi la différence entre « en acte » et « en puissance » si l'on emprunte au vocabulaire aristotélicien, ou pour le dire dans les termes qu'il utilise, entre une propriété présente à l'état de potentiel et une propriété exprimée.

Cela signifie que les caractéristiques les plus distinctives d'une classe ne sont pas nécessairement présentes, ne sont pas nécessairement exprimées, dans tous les

³⁸ Nous ne présentons pas ici, à nouveau, ce cycle, dont on trouvera la description à la page 241 de l'article. Cependant, on peut noter, comme l'ont fait Loison, Gayon et Burian, l'apparition du mot « information » dans la description : le prophage est « la structure qui porte l'information nécessaire à la production des particules de phages » (Lwoff 1957, p. 241 ; Loison et al. 2017, p. 44).

individus membres de la classe, à chaque phase de leur cycle de vie. (Lwoff 1957, p. 242)

Autrement dit, on peut ériger une propriété exprimée lors d'une phase du cycle (la particule infectieuse) en propriété essentielle à la définition, mais on ne peut pas faire de cette propriété exprimée lors d'une phase du cycle un critère pour exclure de la définition les autres phases du cycle.

Si l'on refuse au phage végétatif le droit d'être appelé un phage parce qu'il n'est pas infectieux, on ne devrait pas appeler la particule de bactériophage un virus parce qu'elle ne peut se reproduire elle-même. C'est évidemment absurde. (*Ibid.*, p. 242)³⁹

Ainsi, selon Lwoff, la définition du bactériophage doit prendre en compte la somme des phases du cycle.

Il est évident que le bactériophage n'est pas ceci ou cela, mais qu'il est nécessairement la somme des phases variées de son cycle de vie. Toute définition d'un bactériophage devrait être une intégration. (Lwoff 1957, pp. 242-243)

« Intégration » semble signifier ici essentiellement deux choses. D'une part, la définition doit intégrer des propriétés qui peuvent ne se manifester que lors d'une seule phase, dès lors que ces propriétés sont essentielles à la définition. D'autre part, la base de la définition doit être constituée par la ou les propriétés qui sont communes à toutes les phases. Or l'infectiosité, examinée plus haut, n'est pas commune à toutes les phases du cycle. En réalité, une seule chose apparaît être partagée par toutes les phases.

Lorsqu'on regarde le cycle de vie, on voit d'abord que la seule structure qui est commune à l'ensemble des trois phases du cycle est le matériel génétique. (Lwoff 1957, p. 243)

³⁹ L'analyse et la critique que fait Lwoff ici est vraie si l'on considère que la catégorie « virus » ou plutôt « bactériophage » ici est une catégorie d'un ordre supérieur aux catégories « prophage », « phage végétatif » ou « particule de phage », comme le fait Lwoff (1957, p. 242). Or cette hiérarchisation des catégories suppose elle-même que l'on identifie les différentes phases (végétative, particule, prophage) comme étant celle d'une entité : le « bactériophage », et que l'on reconnaisse celui-ci comme étant la somme de ces phases. Le raisonnement de Lwoff est donc parfaitement valide, si l'on admet cela.

Le cœur de la définition, sa base, moléculaire ici, est donc le matériel génétique, l'acide nucléique.

Lwoff en arrive ainsi à une définition du phage, en faisant bien attention à ce qu'elle ne soit pas « centrée » sur l'une des phases, mais qu'elle intègre la totalité du cycle de vie.

Un bactériophage est un parasite strict des bactéries, possédant une phase infectieuse, qui est multiplié sous la forme de son matériel génétique, et qui est parfois pathogène. Selon cette définition, le prophage et le phage végétatif font partie du 'bactériophage' tout autant que la particule infectieuse, qui est ainsi privée de sa suprématie. (Lwoff 1957, p. 243)

La volonté de Lwoff de ne pas faire de la particule infectieuse plus qu'une étape du cycle viral entier se concrétise dans le nom qu'il donne, avec Anderson et Jacob, à cette particule deux ans plus tard : elle sera baptisée « virion », pour qu'elle ne désigne plus le « virus » dans son ensemble (Lwoff et al. 1959).⁴⁰

Par cette définition, et avant d'en venir aux virus en général, Lwoff a déjà posé les bases qui permettront de distinguer les virus des autres agents infectieux. Mais comme il le fait remarquer ensuite, il est important de bien faire usage du terme « infection. » Il est essentiel de dissocier infection et maladie⁴¹, car 1) les causes entraînant l'infection et celles entraînant la maladie peuvent être différentes (la particule de phage est infectieuse, mais c'est le matériel génétique qui peut causer la maladie aboutissant à la lyse bactérienne par exemple) ; et 2) il arrive qu'une infection

⁴⁰ Nous examinerons dans le chapitre 6 de cette thèse la manière dont le concept de virus (en particulier celui de Lwoff) est discuté par les biologistes depuis la fin des années 1990 notamment jusqu'à aujourd'hui. La critique d'une trop grande focalisation sur la particule virale présente chez Lwoff trouve un écho dans les débats actuels. Pourtant, de manière étonnante, certains biologistes actuels critiquent justement le concept de virus de Lwoff pour avoir trop insisté sur la particule virale.

⁴¹ Cette dissociation entre les aspects biologiques et médicaux d'un phénomène a été parfois reconnue comme un trait de la biologie moléculaire (Kay 1993). À l'inverse, Creager insiste souvent sur les liens, conceptuels, techniques, expérimentaux et financiers entre les recherches de biologie moléculaire et des objectifs médicaux. Par exemple, elle souligne l'importance du financement de la National Foundation for Infantile Paralysis (NFIP) dans les recherches menées par Stanley et ses collègues sur le VMT, recherches dont Stanley défendait la pertinence pour l'étude et la lutte contre les épidémies (Creager 2002, chapitre 5) ; ou encore les liens faits par Delbrück, notamment en 1953, entre les recherches sur les phages et leur application aux virus animaux, notamment à des fins médicales (Creager 2002, p. 245).

ne soit pas suivie de maladie (la particule de phage peut pénétrer dans la bactérie et cela peut conduire à une infection « réductive » et non productive, où le prophage est intégré au chromosome bactérien, sans qu'il y ait donc de maladie pour la bactérie).

Ainsi, selon Lwoff, l'« essence » de l'infection n'est pas la maladie, mais « l'introduction dans un organisme d'une entité étrangère capable de se multiplier, de produire une maladie, et de reproduire des entités infectieuses » (Lwoff 1957, p. 244). Introduire le terme « infectieux » dans la définition du bactériophage – en l'associant à la particule infectieuse – ce n'est donc pas associer systématiquement et nécessairement le bactériophage à la maladie. Mais cela permet, en soulignant l'aspect *étranger* du bactériophage par rapport à l'hôte, de bien le distinguer de « toutes les structures cellulaires normales qui peuvent pénétrer dans une autre cellule », tels le principe transformant ou les gènes létaux par exemple (*Ibid.*, p. 244). Et, dans une certaine mesure, on peut même distinguer entre le bactériophage et les microorganismes infectieux. Car dans le cas des microorganismes comme les bactéries, ce qui infecte, « l'*infectum* » comme l'appelle Lwoff, c'est le microorganisme lui-même, alors que dans le cas du bactériophage, l'*infectum* est le matériel génétique du bactériophage.⁴²

Les contours de l'identité du bactériophage et avec elle ceux de la catégorie « virus » sont esquissés, et la différence entre agents infectieux et non infectieux est posée. Lwoff peut alors construire la définition des virus dans la section intitulée « Les virus en général » (Lwoff 1957, p. 244). Cette construction repose, en plus de la discussion qui précède, sur deux ressorts méthodologiques. Le premier est de partir de l'idée que le bactériophage est un modèle pour les virus. Le second est de rechercher les propriétés discriminantes de la catégorie « virus », c'est-à-dire les propriétés associées à la classe des virus, mais absentes des membres des autres classes (et notamment des autres classes d'agents infectieux). C'est ce que Lwoff appelle « l'essence » de la différence entre virus et autres agents infectieux.

⁴² Cette analyse du terme « infection » est un bel exemple, parmi beaucoup d'autres, de l'attention portée au langage par Lwoff. Comme il le souligne, « il est bien connu que nous sommes incapables de penser sans schèmes mentaux. Il est donc mieux de savoir ce que sont ces schèmes » (Lwoff 1957, p. 244).

L'affirmation selon laquelle il a considéré le bactériophage comme un modèle de virus (*Ibid.*, p. 244), Lwoff ne la justifie pas *a priori*. Il ne donne aucune raison, avant d'avoir achevée la définition des virus, à ce rôle de modèle conféré au phage.⁴³ Il semble que cela s'explique par le fait que Lwoff ait procédé par étapes, et que faire du bactériophage un modèle des virus ait été au départ une hypothèse de travail. Cela se ressent dans la formulation utilisée en 1953, qui souligne *l'espoir* de parvenir à une définition définitive des virus sur la base des analogies découvertes entre bactériophages et « autres » virus. Cette analogie n'est donc que *possible*, au départ. Voici comment procède alors Lwoff en 1957.

- 1) Supposons que le bactériophage soit un modèle de virus ;
- 2) Etablissons la définition du bactériophage ;
- 3) Voyons quelle définition générale des virus peut être construite à partir de cette première définition ;
- 4) Est-ce que cette définition semble bien s'appliquer à tous les virus, bactériophage inclus, et former une catégorie cohérente ?

C'est à ce stade qu'intervient le second ressort méthodologique mentionné plus haut. Pour trouver « l'essence » de la différence entre les virus et les autres agents infectieux, Lwoff se propose de comparer le bactériophage « considéré comme un modèle de virus » d'une part, et un « micro-organisme typique », tel un protozoaire, un champignon microscopique ou une bactérie (*Ibid.*, p. 245). Nous présentons ces différences sous forme de tableau (on pourra trouver, dans *L'Ordre biologique*, un tableau très proche (Lwoff 1969, p. 116).

⁴³ Mais nous avons vu en étudiant l'article de 1953 que le rapprochement que Lwoff faisait entre phages et virus était notamment fait sur la base de leur composition : tous sont des nucléoprotéines ne possédant qu'un seul type d'acide nucléique.

*	Bactériophage (Virus ?)	Microorganisme
Acide nucléique	Contient un seul type d'acide nucléique	Contient deux types d'acide nucléique : ADN et ARN
Reproduction	Est produit ou reproduit à partir de son acide nucléique uniquement	Est reproduit à partir de « la somme intégrée de ses parties constituantes, noyau, cytoplasme, structures cytoplasmiques, cortex, etc. » (Lwoff 1957, p. 245)
Croissance et division (fission binaire)⁴⁴	La réplication de son matériel génétique est bien associée à une augmentation des matériaux du phage, mais cette augmentation ne forme pas une structure organisée, elle n'est donc pas une « croissance », et elle ne culmine en aucun cas dans une fission binaire.	La réplication de son matériel génétique est inséparable de la croissance, qui résulte de la synthèse des matériaux cellulaires. La croissance culmine dans la division ou fission binaire.
Métabolisme/Système de Lipmann	Ne possède pas de système de Lipmann. L'énergie pour la synthèse et l'organisation des matériaux du phage est fournie par la cellule hôte.	Possède un système d'enzymes qui convertissent l'énergie de la nutrition en liens de haute énergie nécessaires pour les biosynthèses. Ce « système de Lipmann » fait partie du microorganisme.

Table 1. Tableau récapitulatif des différences essentielles entre microorganismes et bactériophage (considéré comme modèle de virus). D'après Lwoff 1957, pp. 245-246.

⁴⁴ Sur le troisième critère, Lwoff précise le sens des mots : « La réplication d'une structure selon un patron n'est considérée ni comme croissance, ni comme division, mais comme réplication » (*Ibid.*, p. 245).

Quatre critères permettent donc de nettement séparer bactériophage et microorganisme. Après avoir établi ces critères, Lwoff remarque qu'un certain nombre d'agents infectieux, qu'ils soient parasites de plantes ou d'animaux, correspondent aux quatre critères propres au bactériophage. C'est donc *a posteriori*, après avoir construit la définition à l'aide du bactériophage, que Lwoff constate que cette définition peut être appliquée de manière cohérente aux agents infectieux qu'on appelle couramment les « virus. » Il peut ainsi définir une nouvelle classe d'agents infectieux.

Les virus pourraient ainsi être définis comme : *des entités strictement intracellulaires et potentiellement pathogènes qui possèdent une phase infectieuse*, et (1) qui ne possèdent qu'un seul type d'acide nucléique, (2) qui se multiplient sous la forme de leur matériel génétique, (3) qui sont incapables de croître et de subir une fission binaire, (4) qui sont dépourvues de système de Lipmann. (Lwoff 1957, p. 246)

Cette définition est considérée par Lwoff comme « valide » parce qu'elle souligne à la fois les ressemblances et les différences entre les virus et d'autres entités, et ainsi procure une véritable « individualité » ou une « réalité » aux virus. De cette définition découle la thèse de Lwoff : les virus sont des virus, ils ne sont ni des molécules ni des organismes. Il peut alors conclure que « le concept de virus est donc établi sur des bases solides, et le terme virus a, enfin, une signification définitive » (*Ibid.*, p. 246). Et cette définition n'était pas une affaire de « point de vue. »

Le choix d'un caractère discriminant pour une classe ne peut pas être une question de goût. Soit un caractère s'applique sans discrimination à toute catégorie et est sans valeur, soit il n'appartient qu'à une catégorie et est ainsi discriminant, c'est-à-dire valide. Un concept est l'équivalent d'un corpus doctrinal. Il doit être sensé et cohérent, et devrait être établi sur une base strictement logique. (Lwoff 1957, p. 250)

L'importance accordée à la clarté du langage, la rigueur logique et le soin apporté à l'argumentation ont sûrement contribué à la reconnaissance du concept de virus proposé par Lwoff, reconnaissance qui sera discutée dans la section suivante. Mais Lwoff ne s'arrête pas là. Le concept de virus est établi, mais il discute encore trois

questions : les virus sont-ils des organismes ? Les virus sont-ils vivants ? Quelle est l'origine des virus ?

« *Les virus sont-ils des organismes ?* »

À première vue, on pourrait penser que, les virus n'étant pas des microorganismes, ils ne sont pas non plus des organismes. Pourtant, la catégorie « organisme » inclut les microorganismes, mais elle inclut aussi d'autres catégories (les organismes multicellulaires). Les virus sont-ils une catégorie que l'on peut ranger dans la catégorie générale des organismes ?

L'argumentation de Lwoff est la suivante : si les virus sont des organismes, ils devraient avoir, de par une origine commune, des traits en commun avec les entités appelées généralement « organismes. » Or ce n'est pas le cas, car un organisme doit d'une part posséder tous les caractères rattachés aux microorganismes (voir les quatre critères ci-dessus). Les virus ne les possèdent pas. Mais d'autre part, un organisme doit posséder plus que cela. En effet, une cellule au sein d'un organisme multicellulaire possède ces quatre critères : on ne peut pas pour autant dire qu'elle est un « organisme. » Ce qui semble fondamental pour qualifier une entité d'organisme, selon Lwoff, c'est une forme d'indépendance.

Un organisme peut être compris comme une unité indépendante faite de structures et de fonctions intégrées et interdépendantes. (*Ibid.*, p. 247)⁴⁵

L'organisme est ainsi le nom que l'on donne au « tout » qui contrôle, régule la « croissance harmonieuse » des parties et fonctions interdépendantes (*Ibid.*, p. 247). Un microorganisme par exemple est un organisme parce qu'il est le tout dans lequel les parties, tels les organites, enzymes ou chromosomes, interagissent de manière interdépendante. Les organites cellulaires, par exemple une mitochondrie, ne sont pas

⁴⁵ Cette définition de l'organisme, Lwoff pourrait l'avoir empruntée à une tradition remontant à Kant ou, plus proche dans le temps, aux travaux de Claude Bernard (voir par exemple Bernard 1966 [1865] ; Bernard 1885 [1878]).

des organismes car ils sont dépendants, « car ils sont les parties d'un tout qui est l'organisme lui-même, l'unité ultime de reproduction indépendante » (*Ibid.*, p. 247).

Les virus ne sont donc pas des organismes parce qu'ils ne possèdent pas cette indépendance au sein de laquelle des structures et des fonctions intégrées peuvent agir de manière interdépendante. Il semble important de souligner deux choses à propos de cette conception de l'organisme. L'indépendance que Lwoff prête à l'organisme n'est pas, semble-t-il, à penser de manière « absolue. » Lwoff n'affirme à aucun moment – en tout cas explicitement – que l'organisme est indépendant *de l'environnement*. Son indépendance est bien plutôt à concevoir *relativement* à la dépendance et interdépendance de ses parties. Le tout est indépendant si on le compare aux parties qui sont interdépendantes. En outre, il est intéressant de voir que cette manière de concevoir l'organisme en fait une unité de référence. C'est le niveau privilégié auquel il faut rapporter les phénomènes vitaux, ce que Lwoff appellera par la suite « l'ordre biologique ».

À partir de cette définition, Lwoff peut aisément critiquer certains arguments proposés pour soutenir l'idée que les virus sont des organismes, et notamment trois arguments.

(1) Le fait que les virus se multiplient de manière fidèle et soient faits de nucléoprotéines n'est pas un argument pertinent, car même si ces caractéristiques se trouvent chez les organismes, elles s'y trouvent intégrées au sein d'un tout indépendant, ce qui n'est pas le cas des virus. Et comme il le note ensuite, la logique veut qu'une caractéristique commune ne suffit pas à unir deux classes – ici virus et organismes – si elle est également partagée par d'autres classes. Par exemple, la multiplication est certes une caractéristique partagée par les virus et les organismes, mais elle est également présente chez les organites cellulaires qui ne peuvent être considérés comme des organismes (*Ibid.*, pp. 247-248).

(2) Le fait que les virus soient différents, au niveau antigénique, de la cellule hôte, est là aussi un argument qui ne plaide pas réellement en faveur d'une inclusion des

virus dans la catégorie organisme. L'antigénicité est une caractéristique des molécules, pas des cellules.

(3) Enfin, le fait qu'il existe une continuité de taille entre les virus et les bactéries est là encore un mauvais argument selon Lwoff, qui répond avec ironie : « c'est vrai, mais entre une molécule et un éléphant, on trouve des entités de tailles intermédiaires, et cela ne prouve pas qu'un éléphant est une molécule ou vice versa » (*Ibid.*, p. 247).

Si la critique que fait ici Lwoff de ces arguments vise potentiellement tout chercheur soutenant ou ayant soutenu avant 1957 que les virus étaient des organismes, on reconnaît cependant en particulier les arguments présentés par le médecin et biologiste Christopher H. Andrewes, connu notamment pour ses travaux sur le virus de la grippe, mais ayant également, par exemple, défendu l'idée que certains virus avaient un rôle significatif dans l'étiologie du cancer (Sankaran & Helvoort 2016). Lwoff ne fait pas référence à Andrewes dans cette section sur « les virus sont-ils des organismes ? », mais il l'a cité au début de son article (Lwoff 1957, p. 239 ; Andrewes 1952a).

Dans sa Leeuwenhoek Lecture, délivrée le 13 décembre 1951 (Andrewes 1952b), Andrewes distinguait l'approche du biochimiste associée à une conception des virus comme macromolécules fonctionnant de manière similaire aux entités chimiques et celle du pathologiste pour lequel les virus sont « des agents de maladie se comportant comme les autres petits parasites », groupe auquel ils appartiendraient (Andrewes 1952b, p. 314). Dans le cadre de cette dichotomie, lui-même soutenait l'idée que les virus étaient des organismes, thèse qu'il soutenait pour six raisons. Lwoff n'en cite que certaines, tout en précisant bien que chacune pourrait, prise isolément, soulever des objections ou difficultés, comme par exemple les objections présentées par Lwoff dans son article de 1957. Mais Andrewes considère quant à lui qu'« en tant qu'ensemble de faits pris ensemble, [ces six raisons] me semblent assez convaincantes » (*Ibid.*, p. 314). Les six raisons sont les suivantes⁴⁶ :

⁴⁶ On peut souligner que Andrewes était au courant des derniers travaux sur la multiplication virale (éclipse) ou sur la lysogénie (Andrewes 1952b, pp. 318-21) au moment où il présente cette conférence.

1) *Les virus se multiplient.* L'hypothèse d'un précurseur est en effet très peu probable étant donné « l'existence d'une centaine environ de virus bactériens différents capables de se multiplier dans un bacille de la dysenterie » (*Ibid.*, p. 314) ;

2) *Les virus varient.* « La variation virale semble dans l'ensemble analogue aux mutations des organismes plus complexes [...]. La possibilité d'appliquer les techniques génétiques avec profit aux virus rend difficile de les considérer comme autre chose que des entités vivantes » (*Ibid.*, p. 314) ;

3) *Les virus sont chimiquement complexes,* et n'ont pas l'homogénéité, l'uniformité d'une molécule ;

4) *Les virus sont en général antigéniques dans l'hôte qu'ils attaquent.* Autrement dit, les virus se comportent non comme des composants de l'hôte mais comme des entités étrangères. Se référant aux travaux de Burnet et de Fenner, et plus précisément à l'idée que la possibilité de former des anticorps, qui est au fondement des réactions immunologiques, est associée à la distinction entre « soi » et « non soi », puisque les anticorps ne visent – en général – que les antigènes de l'entité étrangère et non ceux de l'hôte, Andrewes souligne l'existence d'une individualité propre au virus, ce qu'il considère comme une raison de considérer le virus comme un organisme (*Ibid.*, pp. 314-5) ;

5) Il existe un « *gradient de virus* » (*Ibid.*, p. 315). Ici, l'auteur souligne simplement que si l'on admet que les plus grands virus (virus d'animaux essentiellement) sont des organismes – un fait que Andrewes suppose admis de presque tous – alors il faut reconnaître qu'il faut aussi inclure au moins les virus animaux, même plus petits, dans la catégorie des organismes, car il existe entre les plus gros et les plus petits virus un gradient de taille, de composition et de fonctionnement.

6) Les « habitudes parasitiques » des virus sont un autre argument en faveur de leur nature d'organisme. En effet, comme tous les parasites (qui sont des organismes), les virus sont capables d'infecter et de transmettre la maladie.

En outre, comme de nombreux parasites, ils peuvent produire une infection latente (*Ibid.*, p. 315).

La conception que Andrewes présente des virus comme organismes est très différente de celle de Lwoff, car Andrewes ne se focalise pas du tout sur l'*organisation* de l'entité considérée. Sa conception de l'organisme – et du vivant, Andrewes ne distinguant pas entre les deux – se fonde sur la composition chimique (non uniforme), sur la taille (existence d'un gradient), sur le fonctionnement (multiplication), sur l'évolution (variation), sur le comportement (habitudes parasitiques) et sur l'individualité immunologique. Les désaccords entre Lwoff et Andrewes viennent donc avant tout d'approches très différentes du vivant et des organismes.

Mais une autre différence nous semble essentielle. Andrewes ne conçoit pas, tout du moins en 1952, que les virus puissent être des entités d'un genre nouveau, ni organismes, ni molécules. En effet, dans la suite de ce même article, lorsqu'il étudie les cas d'agents « semblables aux virus », Andrewes en vient à classer toute entité étudiée soit dans la catégorie molécule, soit dans la catégorie organisme. Et en ce qui concerne tous ces cas où il est difficile de savoir si l'on a affaire à un organisme ou non, Andrewes note que

[ces cas] sont pour la plupart des phénomènes peu compris, et on peut dire que plus nous les comprendrons, plus il sera facile de conclure « c'est un parasite » ou « c'est autre chose. » C'est dans les moments où nous ne pouvons pas focaliser clairement [le phénomène] que le noir et le blanc peuvent apparaître gris.
(*Ibid.*, p. 317)

Pourtant, Lwoff et Andrewes ont ceci en commun qu'ils accordent une certaine importance (en tout cas dans les années 1950) à l'examen des notions de vie et d'organismes, et aux questions que posent les virus à leur égard. C'est cependant pour des raisons très différentes que les deux chercheurs discutent ces questions. Lwoff accorde aux définitions en général une place importante dans le processus scientifique, en particulier pour la découverte comme nous le verrons, mais aussi parce que nommer et définir précisément permet aux scientifiques de prendre conscience des

idées ou « schèmes » qu'ils utilisent. Quant à Andrewes, qui critique ceux qui qualifient les débats sur « est-ce que telle entité est ou non un organisme » d'académique ou de purement formelle (Andrewes 1952b, p. 317), il justifie son propre intérêt pour ces débats avec humour.

Je voudrais penser [*I should think*] que tout organisme avec son âme propre, même un microorganisme avec une micro-âme, le prendrait vraiment mal si quelqu'un suggérait qu'une question d'importance si fondamentale était « académique » ou « purement formelle. » (*Ibid.*, p. 317)

Quoi qu'il en soit, Lwoff, sans discuter en détail et exhaustivement les arguments en faveur d'une autre conception de l'organisme, défendait, sur la base de sa conception de l'organisme, l'idée que les virus ne sont donc pas des organismes. On comprend pourquoi en 1959, soit deux ans après cette conférence, il parlait de particules « dites » autoreproductrices, en pensant aux cinétosomes et aux bactériophages par exemple (voir ci-dessus, Lwoff 1959). Leur reproduction n'est pas indépendante, comme l'est celle d'un organisme.

On peut noter que la conception que Lwoff se faisait de ces particules a évolué en même temps que la compréhension des mécanismes de synthèse et de reproduction aux niveaux cellulaire et moléculaire. Car, comme le notent Loison, Gayon et Burian, Lwoff voyait, en 1932, ces particules comme des particules *autonomes* et *vivantes*, comme des organismes intracellulaires vivant dans le cytoplasme, capables d'autoreproduction et de croissance (Lwoff 1932, p. 143 ; Loison et al. 2017, p. 31 et p. 44). Une telle affirmation peut être expliquée soit parce que Lwoff n'avait pas encore la conception de l'organisme comme tout indépendant telle qu'il la développe en 1957, soit parce qu'il avait déjà cette conception mais pensait qu'elle pouvait être appliquée à ces particules dont l'organisation était encore peu déterminée. Nous pensons qu'il s'agit plutôt de la deuxième possibilité, car Lwoff avait comparé les cinétosomes aux *cellules*, en affirmant que les cinétosomes descendaient de cinétosomes, *comme* les cellules descendent des cellules. Il semble donc possible qu'il

ait d'abord conçu les particules autoreproductrices comme des formes d'organismes, avant de les en exclure pour en faire des « organites » ou des « virus. »

La conception de l'organisme présentée ici est donc très différente de celles défendues par ceux qui voyaient les virus comme des organismes, notamment celle d'Andrewes, mais aussi celle exposée par Burnet dans *Le Virus comme organisme* (1946 ; voir le chapitre 3 de cette thèse). Nous avons montré que dans les années 1940, Burnet pensait qu'une entité était un organisme non pas du fait de son *organisation* mais du fait de ses *interactions* avec les autres êtres vivants. La perspective de Lwoff n'est pas écologique. Elle est organisationnelle, structurale et fonctionnelle. Cette perspective est exposée avec davantage de précisions dans son livre *L'Ordre Biologique* sur lequel nous reviendrons.

La section consacrée à l'examen de la question « les virus sont-ils des organismes ? » se conclut pourtant sur une citation de Frank Macfarlane Burnet, datée de 1957.

Un virus n'est pas un organisme individuel au sens ordinaire du terme, mais quelque chose qui pourrait presque être appelé un courant de structure [*pattern*] biologique. (Burnet 1957, p. 42)

Lwoff se dit en « parfait accord » avec cette affirmation, qui pourtant ne dit pas clairement que les virus *ne sont pas des organismes*. Burnet indique plus précisément que les virus *ne sont pas des organismes au sens ordinaire de ce terme*. D'ailleurs, on peut noter que ce passage de l'article de Burnet, souvent cité, est rarement remis dans son contexte, ce qui en rend l'interprétation difficile, car il n'est pas évident de savoir ce que signifie « un courant de structure biologique. » L'auteur l'explique pourtant si l'on regarde ce qui précède et ce qui suit cet extrait.

Dans cet article, consacré à la « Structure des virus de la grippe », Burnet présente de manière claire et succincte les derniers résultats et méthodes permettant de mieux comprendre la structure de ces virus. Mais il consacre aussi toute une partie de l'article à la présentation d'un schéma – certes provisoire et simple, étant donné les avancées rapides sur la question – du cycle de vie et de la multiplication des virus de la grippe.

Après avoir schématisé et discuté ce cycle – on trouvera notamment un schéma général page 37 de cet article – Burnet conclut ainsi son article.

Nous pouvons ainsi avoir un aperçu dans les grandes lignes du processus par lequel la nouvelle génération de particules de virus émerge de la cellule. Si nous considérons le processus en prenant un point de vue encore plus large, nous pouvons peut-être le résumer comme étant une alternance continue entre deux modes de vie. Un virus n'est pas un organisme individuel au sens ordinaire du terme, mais quelque chose qui pourrait presque être appelé un courant de structure [*pattern*] biologique. La structure est portée de cellule en cellule par les particules virales relativement inertes, mais elle prend une nouvelle vie empruntée à son hôte à chaque infection. (Burnet 1957, p. 42)

Burnet affirme bien ici que les virus ne sont pas des organismes au sens ordinaire, ce avec quoi Lwoff est d'accord. Mais Burnet suppose qu'une certaine organisation est maintenue, les virus alternant entre deux modes de vie. Autrement dit, la « structure » [*pattern*] virale est « vivante » en deux sens différents. Sous la forme des particules virales, elle possède une vie virale « relativement inerte » ; et au sein de la cellule elle mène une vie « empruntée. » On peut d'ailleurs noter que l'idée – et la formule – d'une « vie empruntée » [*borrowed life*] a notamment été proposée par Patrick Laidlaw en 1938, dans le cadre d'une conception où les virus étaient vus comme des microorganismes ayant régressé (voir le chapitre 3 de cette thèse). Lwoff aurait-il été d'accord avec cette affirmation d'une « structure » virale alternant entre deux modes de vie ?

L'examen de la section consacrée à la question « les virus sont-ils vivants ? » nous permettra de répondre.

« *Les virus sont-ils vivants ?* »

L'argumentation de Lwoff change dans cette section de son article de manière frappante. Alors qu'il avait insisté pour établir que le concept de virus n'était pas une

question de point de vue, et alors qu'il avait établi sans discussion une définition de l'organisme, Lwoff annonce ici que savoir si les virus sont vivants ou non « dépend nécessairement de notre conception de la vie » (Lwoff 1957, p. 248). Autrement dit, contrairement à ce qu'il avait fait jusqu'à présent, il souligne ici l'existence de différents points de vue, de différentes conceptions de la vie. Sans entrer dans le détail des différentes conceptions, Lwoff expose la sienne. La vie est indissociable des cellules et des organismes, puisqu'elle en est une propriété, une manifestation ou un état. Ainsi,

le caractère essentiel d'un organisme, l'indépendance, avec toutes ses implications, transcende les caractéristiques de ses parties, la dépendance. La vie est précisément cette transcendance. Ceux qui partagent ce point de vue concluront que les virus ne sont pas vivants. (*Ibid.*, p. 248)

De cette définition, il ressort deux choses. D'une part, la vie est pour Lwoff liée à l'organisation, ou comme le précisera l'ouvrage *L'Ordre Biologique*, à l'ordre structural et fonctionnel de certains êtres : les organismes. Ce qui distingue les êtres vivants des autres êtres, de la matière inanimée, c'est leur ordre, leur organisation spécifique. D'autre part, le statut épistémologique de la définition de la vie est très différent pour Lwoff de celui de la définition du virus. Dans le premier cas, c'est une affaire de faits et de logique ; dans le second, c'est une affaire de point de vue. Les questions que l'on peut alors poser sont celles-ci : de quoi dépend ce point de vue, comment se construit-il ? Quel rôle, si rôle il y a, joue la définition de la vie dans l'activité scientifique ? Si cette définition est une question de point de vue, on peut se demander si cela l'exclut du champ scientifique pour en faire une question purement « philosophique » au sens négatif – et très discutable – de réflexion libre, incontrôlée et sans conséquence ou au sens de « purement académique ou formelle. » Mais ne pourrait-on soutenir au contraire que définir la vie a un rôle à jouer, quoique différent de la définition d'autres termes comme « virus », dans l'activité scientifique ?

Ces questions, qui feront aussi l'objet du chapitre 6 de cette thèse, Lwoff ne les traite pas dans le court paragraphe consacré à la question « les virus sont-ils vivants ? »

de l'article de 1957. Il les aborde dans son ouvrage *L'Ordre Biologique*, et comme nous le verrons, sa position est quelque peu ambiguë. Mais dans l'article de 1957, dans la section « Autocritique » et en se référant à Claude Bernard, il accorde définitivement une importance plus significative aux concepts nés de la pratique expérimentale, comme c'est le cas du concept de bactériophage (et donc de virus) et très probablement le cas aussi du concept d'organisme. Mais il est moins sûr que Lwoff aurait inclus le concept de vie dans la classe des « concepts nés de la pratique expérimentale. » Cette référence à Claude Bernard et cette valorisation d'un certain « mode de fabrication » des concepts est aussi l'occasion pour Lwoff de poursuivre une critique que Claude Bernard faisait aux philosophes.

Dans son *Introduction à l'Etude de la Médecine Expérimentale*, Claude Bernard affirmait que les philosophes étaient inutiles aux scientifiques ; qu'ils chargeaient l'esprit des scientifiques de toutes sortes de principes inapplicables. Les principes utiles, disait Claude Bernard, sont ceux qui émergent des détails de la pratique expérimentale. Claude Bernard, qui n'était ni un empiriste, ni un logicien, peut être qualifié d'experimentaliste. Et peut-être, en dernière analyse, la différence entre empirisme et logicisme n'est-elle pas aussi marquée dans la réalité que dans le cerveau des philosophes. Il semblerait qu'un certain nombre de scientifiques, quoiqu'empiristes, aient produit des concepts parfaitement valides. C'est terriblement déprimant, et les philosophes ne peuvent pas faire grand-chose face à ces personnes aberrantes, hormis les décrire comme des colligateurs⁴⁷ inconscients. (Lwoff 1957, p. 251)

Il est surprenant que Lwoff rassemble ici dans une même classe, sans distinction, « les philosophes », et qu'il en peigne un tableau quelque peu sombre, alors qu'il s'inspire justement de certains philosophes dans ce même article. Mais ce passage indique en tout cas une valorisation des concepts ancrés dans et nés de la pratique expérimentale, et peut-être aussi une méfiance envers les concepts qui en sont détachés.

⁴⁷ Lwoff avait juste avant fait référence à l'idée de « colligation » du scientifique, historien des sciences, et philosophe anglais William Whewell, qui désigne le fait de rassembler ou synthétiser un ensemble séparé de faits afin de les réunir sous un même principe ou une même idée.

« *L'origine des virus* »

Lwoff conclut son étude des virus par la question de leur origine. Après avoir remarqué que les discussions sur l'origine des virus se concentrent en général sur les particules virales, Lwoff décide de se concentrer sur le prophage. Il se propose ainsi d'élaborer une théorie alternative aux deux théories généralement proposées, théorie alternative qui devrait, selon lui, résoudre la contradiction entre les deux premières. La première théorie est celle de l'évolution régressive, l'hypothèse de Green-Laidlaw (voir chapitre 3), où le prophage serait un « résidu de la dégradation d'une bactérie parasitique ou d'un organisme plus ou moins primitif » (*Ibid.*, p. 248). La seconde théorie suppose une origine endogène du prophage, qui serait né de mutations géniques ou chromosomiques d'une bactérie devenue alors lysogène. Lwoff propose alors sa théorie.

Les théories endogènes et exogènes peuvent être réconciliées de la façon suivante : le matériel génétique du bactériophage et le matériel génétique de la bactérie ont évolué à partir d'une structure commune, le matériel génétique d'une bactérie primitive. (*Ibid.*, p. 249)

Cette théorie alternative « réconcilie » bien en un sens les deux théories présentées plus haut. Le prophage a bien pour origine une bactérie primitive (première théorie), mais cette origine est à retracer non pas par une régression à partir de la bactérie primitive, mais par une évolution de son matériel génétique, probablement par mutations (théorie 2). L'accent est cependant mis, semble-t-il, sur l'aspect endogène de l'origine du prophage.

Ce qui conduit probablement Lwoff à privilégier une origine endogène, c'est la dépendance du prophage par rapport à la bactérie, dépendance qu'on observe *actuellement*.

Quelle qu'ait pu être l'origine du matériel génétique du bactériophage, nous savons aujourd'hui que le prophage se comporte comme s'il était un gène bactérien : sa reproduction est contrôlée par la bactérie en tant que tout, tout comme l'est la reproduction d'un gène ou d'une structure bactériens. Le prophage n'est pas indépendant, de manière évidente. Il se comporte comme une partie dépendante d'un organisme, mais cet organisme n'est pas le bactériophage, c'est la bactérie. (*Ibid.*, p. 249)

La réflexion sur l'origine des virus rejoint ici celle sur l'organisme. Lwoff conçoit le prophage comme une partie de l'organisme bactérien. Autrement dit, pour penser l'origine des virus, Lwoff met l'accent sur une phase du cycle viral – de certains virus : celle où le matériel génétique viral est intégré au matériel génétique de l'hôte, et de là au « tout » de l'organisme hôte.

En 1957, Lwoff propose donc un concept de virus qu'il considère comme « véritable » (Lwoff 1966) et « définitif. » Ce concept a une base moléculaire, celle de l'acide nucléique viral commun à toutes les phases du cycle, et est construit par une méthode d'intégration des propriétés des différentes phases et par la recherche de propriétés discriminantes des virus. Il nous semble pourtant délicat de conclure que le concept de virus de Lwoff est « moléculaire », ou que la vision du vivant qui accompagne le concept de virus est « moléculaire. » Comme nous l'avons souligné, Lwoff intègre certes les connaissances (sur le rôle de l'acide nucléique notamment) et le vocabulaire (par exemple le terme « information ») de ce qu'on appellera ensuite la biologie moléculaire, mais sa conception du vivant n'est pas centrée sur les macromolécules du vivant. Tout en leur reconnaissant une importance fondamentale, sa conception du vivant reste centrée sur la cellule et l'organisme. C'est cette conception du vivant que précise son ouvrage de 1969.

5.2.2.3. L'Ordre Biologique : la vie, l'organisme et les virus

Cet ouvrage de 1969, qui est une traduction largement remaniée de l'ouvrage publié en 1962 sous le titre *Biological Order*, est la prolongation de conférences données au MIT en 1960, conférences qui étaient destinées à un public essentiellement composé de physiciens et à des étudiants en physique (Loison 2012b, p. 22). Ceci constitue une différence notable par rapport à l'article de 1957, retranscription d'une conférence destinée à un public de biologistes et de microbiologistes en particulier. Comme le souligne Laurent Loison, la première ambition de cet ouvrage était « de proposer au grand public cultivé un exposé clair et accessible des différents apports de la nouvelle biologie moléculaire » (Loison 2012b, p. 22).⁴⁸

La présentation de Lwoff est centrée sur la description de « l'ordre biologique. » Ce qu'il faut entendre par là, Lwoff le précise dans le second chapitre de l'ouvrage.

Un certain aspect de l'ordre est l'arrangement déterminé présent dans la constitution existante des choses. L'ordre peut être considéré aussi comme une séquence, ou une succession, dans l'espace ou dans le temps. L'ordre biologique est tout cela, et plus spécialement une séquence dans l'espace et dans le temps. L'ordre biologique possède une dualité structurale et fonctionnelle, statique et dynamique. Les deux types d'ordre, structural et fonctionnel, représentent les aspects complémentaires de l'être vivant. Un être vivant est un système d'ordre double. (Lwoff 1969, p. 20)

Avant de préciser ce que Lwoff entend par ordre structural et ordre fonctionnel, on peut remarquer que la perspective de Lwoff sur le vivant est, de manière plus claire et plus précise qu'en 1957, une perspective organisationnelle : le vivant est défini par un certain *ordre*, spatial et temporel, dynamique et statique.

⁴⁸ Pour une présentation succincte du plan de l'ouvrage, voir Loison 2012b, pp. 22-23. Laurent Loison s'intéresse en particulier au dernier chapitre, où Lwoff repense, en le mettant à distance, l'apport de la thermodynamique à l'étude des phénomènes biologiques. Loison montre ainsi, entre 1944, date de parution de *L'Evolution physiologique* de Lwoff, et 1969, date de parution de *L'Ordre Biologique*, la manière dont Lwoff a profondément repensé les rapports entre la physique et la biologie, affirmant en 1969 l'irréductibilité des phénomènes biologiques aux sciences de la matière (inanimée).

L'ordre structural ou ordre « héréditaire » se rapporte essentiellement à l'information génétique portée par les séquences des acides nucléiques (chapitre 3 de l'ouvrage de Lwoff), aux synthèses protéiques (synthèse d'acides aminés à partir des séquences d'ADN et d'ARN ; chapitre 4), et aux modifications, variations, mutations du code génétique (chapitre 5). L'ordre fonctionnel (chapitres 7 et 8) correspond essentiellement à la manière dont l'organisme et le fonctionnement du matériel génétique interagissent avec le milieu intérieur et extérieur.

L'organisme doit faire face aux changements de milieu tout comme il doit assurer les interactions réciproques harmonieuses de ses enzymes. Il nous faut découvrir le mécanisme par lequel le matériel génétique se trouve informé de ce qui se passe au sein du cytoplasme aussi bien que dans le monde extérieur. (Lwoff 1969, pp. 70-71)

L'ordre fonctionnel étudie ainsi la dynamique des régulations au sein de l'organisme et avec le milieu environnant.

Comme en 1957, Lwoff définit la vie comme une « propriété, ou bien comme une manifestation, ou encore comme un état des organismes » (Lwoff 1969, pp. 11-12), organismes dont Lwoff précise juste après qu'ils peuvent être répartis en deux catégories : ceux possédant une seule cellule (les protistes ou microbes, autrement dit les « organismes inférieurs »), et ceux possédant de nombreuses cellules (organismes « supérieurs ») (*Ibid.*, p. 13).

Mais dans ce texte de 1969, contrairement au texte de 1957, on peut analyser un peu mieux le statut épistémologique que Lwoff donne à la définition de la vie, son rôle dans l'activité scientifique. Dès le début de l'ouvrage, Lwoff affirme qu'il n'y a certes « rien de plus difficile que de définir la vie » (*Ibid.*, p. 11), mais qu'il faut le faire car *définir* est un aspect essentiel de l'activité scientifique.

La définition est l'une des méthodes de la découverte. C'est en fait une remarquable méthode heuristique, car elle contraint à condenser en une formule l'essentiel d'une catégorie ou d'un phénomène, cette formule contenant tout ce

qui doit y être inclus et rejetant tout ce qui en doit être exclu. / Construire une bonne définition est donc utile. (*Ibid.*, p. 11)

Définir la vie est donc non seulement utile, mais essentiel à l'activité scientifique dont une part consiste à *découvrir*. À quelles découvertes la définition de la vie que donne Lwoff mène-t-elle ? Dans le cadre de l'ouvrage étudié ici, où la vie est associée aux organismes qui sont eux-mêmes caractérisés par un ordre double, structural et fonctionnel, on peut remarquer que cette définition est ce qui conduit Lwoff, après un chemin que retracent les différents chapitres de l'ouvrage, à pouvoir clairement distinguer les objets (corps et phénomènes) biologiques des objets physiques et chimiques, et à pouvoir décrire ce qui fait la spécificité de l'approche biologique, des sciences biologiques par rapport aux sciences physiques.

Cette spécificité, qui fait l'objet de l'argumentation du dernier chapitre de *L'Ordre Biologique*, tient essentiellement, comme l'explique en détail Laurent Loison, à l'aspect qualitatif du concept d'information en biologie, par différence avec le sens quantitatif de la notion d'information en physique, ce qui empêche selon Lwoff de réduire l'explication des phénomènes biologiques à une explication physique, et en particulier thermodynamique.⁴⁹ L'information en biologie est en effet associée à la notion de séquence, et plus précisément à « la nature du nucléotide que l'on trouve à un endroit donné de la séquence d'un gène particulier » (Loison 2012b, p. 23). Or cette information qualitative ne peut selon Lwoff être entièrement comprise en termes d'unités d'entropie, notion qui désigne en thermodynamique la mesure du degré de désordre au niveau microscopique – « désordre » qui correspond à une perte d'énergie associée à un système donné, perte qu'on pourrait comprendre comme liée à une absence de « différentiel. »⁵⁰ Autrement dit, on ne peut expliquer le fonctionnement, le développement et l'évolution des corps vivants par la (seule) thermodynamique car le concept d'information n'a pas le même sens lorsqu'il est

⁴⁹ Nous ne discuterons pas ici de la pertinence ou des limites de la distinction entre information biologique qualitative et information physique quantitative.

⁵⁰ La notion de désordre n'est cependant pas à comprendre dans le sens courant. On prend souvent l'image de la glace qui fond dans un récipient contenant de l'eau tiède pour illustrer ce que signifie l'augmentation du désordre d'un système donné en thermodynamique : plus la glace fond, plus le système devient homogène, et plus le désordre augmente.

rapporté aux corps vivants. L'ordre biologique n'est donc pas réductible à l'ordre physique, thermodynamique.⁵¹

On peut considérer que c'est en partant d'une définition de la vie insistant sur les notions d'organisation et d'ordre que Lwoff en est venu à cette thèse forte sur la spécificité de la biologie et de l'ordre biologique. Définir la vie aurait donc contribué à la découverte de la spécificité de l'ordre biologique par rapport à l'ordre thermodynamique.

Étant donné l'importance que donne Lwoff à la définition en général, et à celles de la vie ou de l'organisme en particulier, au début de son ouvrage, il est alors frappant de constater que dans le chapitre consacré aux virus en général (chapitre 8), le statut épistémologique de ces définitions semble bien moins important. Dans ce chapitre, la définition de la vie *et* celle de l'organisme semblent être ramenées à des questions de points de vue.

Le problème de savoir si un virus est ou non un organisme a été souvent discuté.

De même le problème de la nature vivante ou non des virus. Tout se ramène à une question de définition. (*Ibid.*, p. 117)

La définition ici ne semble plus être ni le produit de la rencontre entre les faits d'expérience et la logique, ni un moment essentiel du processus de découverte.

Lwoff examine plus précisément chacun des problèmes mentionnés, en commençant par celui de l'organisme.

Si un organisme est défini comme un système indépendant de structure et de fonction intégrées et interdépendantes, le virus n'est pas un organisme pas plus qu'un chromosome ou une mitochondrie. Mais si l'organisme est défini comme l'unité élémentaire d'une lignée continue possédant une histoire évolutive individuelle, alors les virus sont des organismes. (*Ibid.*, p. 117)

⁵¹ Laurent Loison compare la thèse de ce dernier chapitre de *L'Ordre Biologique* avec la thèse soutenue en 1944 par Lwoff dans un autre de ses ouvrages, *L'Évolution physiologique*, où Lwoff défendait une thèse opposée. Pour une explication plus précise de ces thèses, voir Loison 2012b.

L'auteur présente ici la définition de l'organisme comme quelque chose de relatif et variable, ce qui constitue une différence forte avec le texte de 1957. Mais il semble accepter cette relativité et multiplicité des définitions comme un fait, sans chercher ici, dans ce chapitre, à défendre une définition en particulier, et sans chercher à comprendre d'où vient cette relativité, et quels rôles les définitions peuvent alors encore jouer dans l'activité scientifique.

Le même constat, pas tout à fait neutre cependant, de la variété des définitions de la vie, est fait ensuite.

La décision concernant la nature vivante ou non vivante d'un virus est aussi fonction de la définition que nous donnerons de la vie. *On l'a dit, un chromosome n'est pas vivant.* Il est partie intégrante de la cellule de l'être vivant. Si les virus, comme beaucoup l'admettent aujourd'hui, ont pris naissance par mutation à partir d'un matériel génétique cellulaire – à partir de gènes – ils ne sont pas plus vivants que les gènes. Cependant, comme le matériel génétique viral porte l'information pour la production d'une capsid, l'ensemble acide nucléique + capsid pourrait être considéré comme un organisme vivant. (*Ibid.*, pp. 117-118. Je souligne)

On peut sentir ici que Lwoff éprouve une conviction forte envers sa propre définition de la vie, conviction manifeste par la tournure affirmative, au présent de vérité générale, de certaines phrases : « un chromosome n'est pas vivant ». Pourtant, il admet qu'on puisse aussi définir le vivant, et même « l'organisme vivant », par le seul concept d'information.

La manière dont est constatée la variété des définitions laisse ainsi penser que ces définitions sont une question de point de vue, de « goût », comme disait Lwoff en 1957, et qu'elles sont au final peu importantes. La fin du chapitre le confirme.

L'appartenance des virus à la catégorie organisme, la nature vivante ou non des virus, peut être discutée indéfiniment. C'est là un excellent exercice. Mais nous ne nous étendrons pas plus avant sur ce *faux problème*. Les classifications sont arbitraires et l'essentiel est de savoir de quoi l'on parle. Ce qui est important, c'est

que les virus soient eux-mêmes. Les virus sont des virus et *il importe peu* qu'on les classe là ou ailleurs. (*Ibid.*, p. 118. Je souligne)

Définir la vie et l'organisme apparaît ici à Lwoff comme inutile, et débattre de l'appartenance des virus à ces classes comme un faux problème. Ici, « les » classifications sont « arbitraires », ce qui constitue une grande différence par rapport à la manière dont Lwoff décrivait – et conçoit encore ici – la catégorie « virus. » Il semble plutôt que Lwoff fasse une distinction entre différentes classifications et différentes classes. La classe des virus d'une part, et la classe des organismes et celle (identique) des vivants d'autre part, ne sont plus du tout sur le même plan. La première est nécessaire à l'activité scientifique et n'est pas une affaire de point de vue, alors que les secondes ne sont pas essentielles à l'activité scientifique. Le changement de statut épistémologique accordé aux définitions par Lwoff peut paraître incohérent. Comment la définition pourrait-elle être à la fois essentielle à la découverte scientifique et inutile ? Il est possible que Lwoff distingue entre différents types de définitions au sein de l'activité scientifique. Ou peut-être voulait-il signifier que les définitions de la vie et de l'organisme n'ont aucune utilité *relativement* aux virus et à leur étude. En revanche, ces définitions garderaient toute leur utilité et leur pouvoir heuristique dans d'autres contextes. Si tel est le cas, alors on peut supposer que Lwoff, de manière implicite ou inconsciente, conditionnait la valeur et le rôle d'une définition à un contexte précis.

D'une certaine manière, Lwoff laisse entrevoir que l'établissement d'un concept de virus et sa progressive reconnaissance n'a peut-être pas mis un terme à toutes les controverses associées à la nature des virus, puisque certaines questions, que lui-même considère dans cet ouvrage de 1969 comme des faux problèmes que l'on pourrait discuter « indéfiniment », restent ouvertes. L'objectif de la section suivante est de déterminer précisément la nature et les limites du consensus – si consensus il y a – autour d'une nouvelle conception des virus, en examinant la manière dont différents biologistes se placent sur les questions relatives à la nature des virus et à leur place dans le monde vivant en 1957 ou après cette date. Quels problèmes sont

résolus par cette nouvelle conception des virus, et quelles questions restent ouvertes après 1957 ?

5.3. LES VIRUS ET LE VIVANT APRES LE CONCEPT DE VIRUS DE LWOFF DE 1957 : PROBLEMES RESOLUS, QUESTIONS OUVERTES

En 1991, Alfred Grafe, biologiste et auteur d'une histoire expérimentale de la virologie écrite alors que l'auteur était rattaché à l'Institut de Virologie Médicale de l'Université de Heidelberg, décrit l'absence de consensus existant, au début des années 1990, sur la nature vivante ou non vivante des virus, et sur leur nature d'organisme ou de molécule.

Cette définition d'un virus [élaborée par Lwoff], qui trouve son origine en 1957, s'applique toujours aujourd'hui, malgré des débats houleux sur les virus comme organismes ou comme macromolécules génétiques, débats enflammés par les découvertes moléculaires et génétiques récentes. (Grafe 1991, p. 159)

Malheureusement, Grafe ne précise pas de quelles découvertes il s'agit ici. Il est possible qu'il fasse référence aux discussions sur l'importance du transfert horizontal de gènes entre microbes (virus inclus), sur lesquels nous reviendrons dans le chapitre 6 de cette thèse. Cependant, il est intéressant de constater que selon lui, la controverse organisme/molécule n'est pas close *malgré* l'existence d'une définition des virus toujours d'actualité correspondant au « concept moderne » formulé par Lwoff. Ceci indiquerait que ce concept ne constitue pas en lui-même une réponse qui clôt le débat, soit en y répondant soit en le rendant parfaitement obsolète. De plus, Grafe affirme également que

le manque de consensus, même aujourd'hui, sur le fait qu'un virus doive être considéré comme vivant ou non vivant, est reflété par la nomenclature, qui inclut l'alternative famille = groupe ; genre = sous-groupe ; et espèce = type. (*Ibid.*, p. 190)

L'auteur souligne ainsi l'aspect non résolu, non clos des débats.

À l'inverse, Lederman et Tolin (1993) considèrent que ces deux problèmes (organisme/molécule ; vivant/non vivant) sont résolus par la compréhension moléculaire des virus (voir également 5.1). Au début de leur article, les auteures soulignent qu'avant les années 1950, il n'y avait pas de consensus sur le fait que les virus étaient vivants. Mais les recherches génétiques sur les virus de cette époque présupposaient, selon Lederman et Tolin, que les virus étaient des organismes – affirmation discutable, comme le montre la section de ce chapitre sur le Groupe du Phage.

Décrire la manière dont les virus sont « l'organisme adapté aux recherches » [*the right organism for the job*] d'une certaine forme de génétique est accompagné d'une présupposition inhérente : le fait qu'un virus soit un organisme. À l'époque, il n'était pas universellement admis que les virus devaient être considérés comme vivants, dans le même sens que, par exemple, *Drosophila*. [...] Cependant, Myron Brakke, qui fut formé en tant que biochimiste dans les années 1940 et qui ensuite se tourna vers la virologie végétale, rappelle que « la preuve essentielle [du fait que les virus sont vivants] était jugée par la présence d'un système génétique comparable à ceux des organismes supérieurs, dont la capacité à muter fournissait une preuve partielle, mais dont la recombinaison des caractères était considérée comme une preuve définitive. » (Lederman & Tolin 1993, p. 240)

Les études sur la mutation et la recombinaison dans les travaux de génétique sur les virus avant les années 1950 auraient donc conduit à une certaine forme de consensus sur le fait que les virus sont des organismes selon les auteures. Mais elles soulignent que c'est par la biologie moléculaire dans son ensemble que le consensus sur la nature vivante et d'organisme des virus se serait consolidé.

La reconnaissance du caractère unique des virus reflète un changement en biologie qui est corrélé avec la formation de la discipline qu'est la biologie moléculaire. La biologie moléculaire fournissait une nouvelle manière de caractériser quelque chose comme « vivant » et changeait en même temps la définition de « la vie. » La question de la nature vivante des virus se trouva réduite

à ce que nous connaissons maintenant de la biologie moléculaire, et elle trouva une réponse dans la démonstration que les virus ont des gènes et que les gènes sont contenus dans des molécules d'acide nucléique. (Lederman & Tolin, p. 254)

Pour les auteures, il est donc évident que les virus sont, après le concept de Lwoff, considérés comme des organismes vivants sur la base de leurs propriétés et constituants génétiques.

Or en 1992, soit un an avant l'article de Lederman et Tolin, l'historien et médecin Claude Chastel affirmait que la nature de « parasite génétique » des virus les distinguait clairement des organismes et microorganismes.

Les virus sont des objets biologiques particuliers, infectieux, subcellulaires, doués de continuité génétique et de grandes capacités évolutives, constitués au minimum d'un acide nucléique (ADN ou ARN) et de protéines ; ils dépendent de cellules vivantes pour être répliqués et pour cela ils sont capables de perturber profondément et/ou durablement l'information génétique des cellules qu'ils infectent. (Chastel 1992, p. 41)⁵²

Ainsi, les virus sont différents des organismes selon Chastel, et ils ne sont pas

non plus des « micro-organismes », comme on le voit malheureusement de nouveau trop souvent écrit, y compris dans la littérature scientifique de langue anglaise avec tous les dangers de confusion que cela représente, étant donné l'impact scientifique de cette langue. (*Ibid.*, p. 42)

L'auteur ne se prononce pas ici sur le statut vivant ou non vivant des virus (qu'il associe peut-être aux notions d'organisme et de microorganisme). Mais il présente

⁵² Le vocabulaire utilisé ici par Claude Chastel, notamment l'expression « doués de continuité génétique », tout comme la définition qu'il donne des virus, reflètent indéniablement la formation de l'auteur au sein de l'Institut Pasteur et l'influence de la pensée de Lwoff en particulier. Mais une différence notable avec la définition de Lwoff peut être soulignée. Chastel affirme que les virus sont constitués « au minimum d'un acide nucléique », là où Lwoff affirmait en 1957 que les virus « ne possèdent qu'un seul type d'acide nucléique » (Lwoff 1957, p. 246). Nous reviendrons sur cette différence dans le chapitre 6 de cette thèse. La définition de Claude Chastel laisse cependant une certaine ambiguïté, car il n'est pas évident que l'expression « au minimum » s'applique au nombre de types d'acide nucléique ou, plus largement, à la composition « acide nucléique + protéines. »

l'idée selon laquelle les virus ne sont pas des microorganismes comme étant l'orthodoxie, du fait de la définition des virus. Ainsi, pour Chastel, les virus

sont au plus des « infraorganismes » mais je n'aime pas beaucoup ce terme. Il s'agit plutôt d'éléments de désorganisation du monde vivant, ou de réorganisation, et qui, de ce fait, concourent à son évolution, c'est-à-dire à l' « Evolution. » (*Ibid.*, p. 43)

L'auteur montre ainsi non seulement que les virus, selon lui et en accord avec leur définition, ne sont pas des microorganismes, tout en soulignant la résurgence du terme microorganisme pour les qualifier.

Grafe, Lederman et Tolin, et Chastel, tous historiens scientifiques écrivant au début des années 1990, présentent une interprétation très différente de l'avenir des débats sur la nature des virus après 1957. Les historiens scientifiques ayant écrit dans les années 1970, Hughes ou Waterson et Wilkinson par exemple, proposent encore d'autres interprétations (voir 5.1), mais ces interprétations semblent insuffisamment appuyées par des arguments ou exemples historiques. Quels problèmes faut-il alors considérés comme résolus ou ouverts à la discussion après 1957 ?

5.3.1. L'existence d'un consensus autour du concept de virus d'André Lwoff

L'historien des sciences Ton van Helvoort propose certains arguments à l'appui de l'idée qu'un consensus émerge après 1957. Selon Helvoort, un consensus autour d'un nouveau concept de virus a commencé à émerger à partir des années 1950.

Dans les années 1950 et 1960, une nouvelle définition des virus fit consensus de manière générale. En 1957, André Lwoff formula une définition explicite des virus, que j'appellerai le « concept moderne de virus. » Cette définition était essentiellement formulée en termes chimiques et structuraux, et basée sur les fonctions des différents composants que l'on pouvait discerner. » (Helvoort 1994a, p. 186)

La reconnaissance de ce concept et le consensus qui en a résulté sont illustrés par l'auteur notamment en regardant la manière dont d'autres chercheurs se sont appropriés ce concept. Par exemple, les biophysiciens Donald Caspar et Aaron Klug donnaient en 1962 une définition des virus qui était essentiellement celle de Lwoff.

Il y a deux faits essentiels au sujet des virus, faits dont toute considération de leur structure ou organisation fonctionnelle doit découler. Le premier est que l'agent infectieux essentiel de tous les virus est un composant d'acide nucléique de haut poids moléculaire – soit un acide désoxyribonucléique (ADN), soit un acide ribonucléique (ARN). En second lieu, la molécule d'acide nucléique est contenue dans un emballage protecteur qui sert à transmettre cet agent infectieux dans un état fonctionnellement intact à travers le temps et l'espace, jusqu'à un hôte susceptible. (Caspar & Klug 1962, p. 1).

De même, le bactériologiste Roger Y. Stanier reconnaissait l'importance de ce concept pour distinguer entre les virus et les bactéries, et en particulier certaines bactéries qui semblaient très proches des virus d'animaux, comme les rickettsies, les mycoplasmes, et celles appartenant au groupe psittacose-lymphogranulome (comme les chlamydiae).

Certaines bactéries [...] sont des parasites obligatoires intracellulaires, dont les unités structurales sont si petites qu'elles peuvent à peine être vues avec la résolution d'un microscope optique. Pour ces deux caractéristiques, par conséquent, elles ressemblent aux plus grands des virus d'animaux, et l'idée qu'elles sont 'transitionnelles' entre les bactéries et les virus a été exprimée. Il était possible d'exprimer cette idée, même aussi récemment qu'en 1955, seulement parce que les propriétés essentielles des virus n'avaient pas été clairement comprises. Cette importante *analyse logique* a été entreprise en 1957 par Lwoff, qui a pour la première fois formulé une constellation de propriétés qui distinguent le virus de la cellule. (Stanier 1964, p. 447. Je souligne)

Helvoort prend également en exemple un manuel daté de la fin des années 1980, qui donnait lui aussi une définition où transparait nettement celle de Lwoff. Les virus y sont définis comme

des unités infectieuses (parasites obligatoires) comprenant soit un ARN soit un ADN entouré d'une coque de protéines. Leur acide nucléique contient l'information nécessaire pour leur réplication dans une cellule hôte susceptible. Ils ne contiennent pas de systèmes enzymatiques producteurs d'énergie, ni de ribosomes fonctionnels, ni d'autres organites cellulaires ; ceux-ci sont fournis par la cellule dans laquelle ils se répliquent. La cellule peut également fournir certaines des enzymes nécessaires à la réplication virale. La cellule hôte peut ou non être détruite dans le processus de réplication et libération virales. (Hull et al. 1989, p. 240)

Le consensus que décrit Helvoort ne reposerait pourtant pas seulement sur la définition de Lwoff, mais résulterait de la convergence de multiples travaux. En particulier, Helvoort souligne trois développements qui lui semblent former la base de la formulation du nouveau concept de virus. En plus (1) des travaux sur la lysogénie et le prophage menés par Lwoff et ses collaborateurs (voir les sections précédentes), Helvoort souligne l'importance de (2) la découverte de la phase d'éclipse lors de la phase intracellulaire des virus, et (3) des démonstrations du rôle de l'acide nucléique comme support de l'information héréditaire.

L'acceptation du modèle de l'éclipse constitue selon Helvoort une étape importante dans le rejet de l'hypothèse qui faisait de la multiplication virale un analogue de la multiplication bactérienne, pensée comme fission binaire (Helvoort 1994a, p. 214).⁵³ En effet, comment soutenir que le virus se multiplie par division s'il commence par disparaître après être entré dans la cellule hôte ? La notion d'éclipse dans le cycle viral a ainsi joué un rôle essentiel dans la redéfinition des termes pour penser la multiplication virale, la dissociant clairement de la croissance et de la fission binaire, comme cela transparait dans la définition de Lwoff mais aussi dans les réflexions de Salvador Luria sur la différence entre « reproduction » et « réplication » (Luria 1950) ou encore celles du biochimiste Seymour S. Cohen (Cohen 1949, p. 1 ; Helvoort 1994a,

⁵³ Helvoort interprète l'histoire de la recherche sur les virus comme le passage d'un concept de virus filtrable au concept moderne de virus. L'importance qu'il donne au modèle de l'éclipse est notable dans le fait qu'il caractérise le passage d'un concept à un autre comme « un passage de la multiplication à la réplication » (Helvoort 1994a, p. 219).

p. 214). Mais il est important de noter que l'éclipse a pu être un pilier important du concept moderne de virus parce que les recherches menées par Doermann sur le bactériophage ont rencontrées celles faites sur les virus d'animaux, notamment celles menées par Leslie Hoyle et ses collaborateurs sur le virus de la grippe à la fin des années 1940 (Hoyle 1948 ; Helvoort 1994a, pp. 213-214).⁵⁴

De même, c'est sans doute aussi par la convergence de recherches sur des virus infectant des hôtes très différents – bactéries ou plantes ici – que le rôle de l'acide nucléique comme porteur de l'information héréditaire a pu devenir un fondement du concept moderne de virus. Les travaux sur le virus de la mosaïque du tabac, ceux de Gierer et de Schramm (1956) ainsi que l'expérience de reconstitution par Fraenkel-Conrat et Singer (1957), avaient en effet plus que confirmer les travaux de Hershey et Chase, et avant eux, ceux d'Avery et de ses collaborateurs en 1944 et ceux de Griffith en 1928.

Aux trois développements importants soulignés par Helvoort, on peut en ajouter un dernier. Hughes souligne également l'importance de la cristallisation, pour la première fois en 1955, d'un virus d'animal – le virus de la poliomyélite.

En 1955, un lien additionnel entre la virologie animale et végétale était établi lorsque F. L. Schaffer et C. E. Schwerdt du Virus Laboratory de l'Université de Californie ont réussi à cristalliser un virus d'animal, le poliovirus, pour la première fois. Cette réussite arrivait vingt ans après que Stanley avait obtenu le virus de la mosaïque du tabac sous forme cristalline, et était une preuve supplémentaire qu'il n'y avait pas de différence fondamentale entre la structure physique des virus d'animaux et de plantes. (Hughes 1977, pp. 104-5)

⁵⁴ Helvoort note cependant que l'affirmation de l'existence d'une éclipse dans le cycle du virus de la grippe par Hoyle et ses collaborateurs n'a pas été acceptée immédiatement. Les travaux de Werner et Gertrude Henle sur le virus de la grippe ont grandement contribué à son acceptation (Henle 1953 ; Helvoort 1994a, p. 214).

La cristallisation, tout comme le modèle de l'éclipse, les travaux sur la lysogénie ou les démonstrations du rôle de l'acide nucléique, a ainsi eu un rôle important dans l'émergence d'un consensus sur le nouveau concept de virus.⁵⁵

Helvoort affirme ainsi que le concept formulé par Lwoff a fait l'objet d'un certain consensus et a permis de voir l'ensemble des virus comme une catégorie aux contours bien déterminés. D'une certaine façon, la « nature » des virus pouvait enfin faire l'objet d'un consensus. Angela Creager, en 2002, affirme également que « André Lwoff a clos la question de la définition des virus dans sa Marjory Stephenson lecture de 1957 » (Creager 2002, p. 246). Cependant, si nous sommes d'accord sur l'importance qu'a eu la formulation d'un concept clair de virus dans les années 1950, en particulier celui de Lwoff, nous pensons qu'il est très difficile de prouver qu'il y avait un véritable « consensus » dans les décennies ayant suivi cette formulation. En effet, il est très probable que des désaccords sur la définition de Lwoff, même très localisés, soient apparus dans les années 1960, 1970 et 1980. Le chapitre 6 montrera qu'à partir des années 1990, ces désaccords se sont faits plus prononcés.

5.3.2. Les limites du consensus

Un certain accord sur le concept de virus proposé par Lwoff peut donc être observé. Cependant, est-ce que la reconnaissance de ce concept a conduit les chercheurs à se mettre davantage d'accord sur la nature *vivante ou non vivante* des virus et sur leur place dans le monde vivant ? On peut se demander ce qu'a permis la formulation

⁵⁵ Il est délicat d'élire ainsi certains développements pour leur donner un rôle clé dans la formation d'un concept. Il est vrai que les trois développements soulignés par Helvoort ont eu un rôle essentiel, mais ceux-ci sont à replacer dans les contextes au sein desquels ils ont été découverts, discutés et interprétés. En outre, il est important de rappeler l'importance et le rôle joué par certaines techniques, comme la cristallographie aux rayons X, les cultures cellulaires et tissulaires, la microscopie électronique (Helvoort & Sankaran 2018), le test d'hémagglutination ou encore la technique des plaques, que Dulbecco parvint, sur le modèle de ce qui se faisait avec les bactériophages, à construire pour l'étude des virus animaux (Hughes 1977, pp. 96-98). Angela Creager insiste également sur les techniques mais plus largement sur les systèmes expérimentaux et les virus qui ont servi de modèles au sein de ces systèmes – principalement les bactériophages et le virus de la mosaïque du tabac – qui ont joué un rôle essentiel dans les transformations des connaissances sur les virus (Creager 2002, chapitre 6).

d'une définition, d'un concept des virus au regard des nombreux débats dont les virus ont fait l'objet depuis leur découverte. L'idée de consensus cache ou empêche de voir clairement quels problèmes relatifs à la nature et à la place des virus étaient résolus, et lesquels restaient à l'état de débats ouverts. C'est dans l'objectif de clarifier l'état précis et les limites du consensus sur les virus à partir de la fin des années 1950 et jusqu'aux années 1970, que nous examinerons successivement différents problèmes, afin de savoir si l'on peut dire qu'ils sont résolus ou ouverts, et afin de déterminer l'impact du concept moderne de virus sur ces questions.

- Les virus sont-ils des organismes ou des molécules ?
- Les virus sont-ils vivants, non vivants, ou dans une position intermédiaire entre ces deux états ?
- L'origine des virus et leur évolution sont-elles mieux comprises une fois le concept moderne de virus formulé ?
- Les virus, tels qu'ils sont compris à la fin des années 1950, ont-ils encore un rôle à jouer dans les recherches sur les origines de la vie ?

5.3.2.1. Les virus sont-ils des organismes ou des molécules ?

Comme le résume Hughes dans son histoire du concept de virus en se référant au concept de virus de Lwoff et aux conséquences de ce concept pour la compréhension des virus et la virologie,

ni le concept microbien ni le concept non microbien ne décrivent adéquatement les virus. Ils ne peuvent être logiquement placés ni dans une catégorie strictement biochimique, ni dans une catégorie strictement biologique ; ils sont trop complexes pour être des macromolécules dans le sens ordinaire et trop différents dans leur physiologie et leur mode de répllication pour être des organismes vivants conventionnels. (Hughes 1977, pp. 105-106)

Il semble que ce constat ait été peu à peu largement partagé au sein de la communauté scientifique. Par exemple, Bawden et Pirie, qui avaient déjà insisté au

début des années 1950 sur la différence entre la multiplication virale d'une part et la croissance d'une bactérie ou la multiplication d'une enzyme à partir de la conversion d'un précurseur d'autre part, excluaient bien les virus des catégories « molécule » et « organisme » (Bawden & Pirie 1952, p. 185). Bawden le formule très clairement en 1964.

Le mot organisme requiert une richesse d'activités métaboliques indépendantes qu'on n'a jamais eu de raison de supposer chez les virus, et le mot molécule implique une connaissance précise de la composition chimique qu'il est impossible d'obtenir avec des particules aussi larges que les virus, et requiert une structure inchangeable qui rentre de manière flagrante en conflit avec la grande mutabilité des virus. (Bawden 1964)

Mais s'il n'est pas surprenant que Bawden et Pirie, dont Lwoff se sentait proche (Lwoff 1957) et qui partagent avec lui une exigence prononcée pour le choix et l'usage des mots (voir chapitre 3), soient d'accord avec Lwoff pour distinguer les virus des organismes et des molécules, il est plus surprenant de voir que Burnet, dont le nom est l'un de ceux associés à la conception des virus comme organismes, ait lui aussi renoncé à concevoir les virus comme des organismes, en tout cas comme des organismes « conventionnels », comme le dit Hughes. En effet, Burnet concevait toujours, dans les années 1950, les virus comme des organismes. Par exemple, en 1955, dans un ouvrage consacré aux principes de la virologie animale, il indiquait dans une section du deuxième chapitre intitulée « Le virus comme organisme » que le terme « virus » se référait davantage à

un ensemble complexe de qualités reconnaissables associées à une maladie naturelle ou expérimentale qu'à l'unité ou le *microorganisme* individuel que nous avons tendance à appeler la particule virale. (Burnet 1955, p. 55. Je souligne)

Par cette affirmation, Burnet faisait du virus *plus que* le microorganisme individuel. Cela peut s'expliquer par la conception de l'organisme développée juste après.

En un sens, aucun organisme ne peut être décrit de manière adéquate [s'il est décrit] seulement en tant qu'individu. Tout organisme a une relation nécessaire et

continue avec son environnement et, de plus, ne peut être compris de manière effective que dans le contexte du processus historique de son évolution et de sa descendance. (*Ibid.*, p. 55)

Autrement dit, le virus est conçu par Burnet comme un microorganisme au sens écologique et évolutionnaire du terme, et non dans le sens « restreint » associé à l'organisation d'un individu.

Mais en 1972, Burnet n'a plus du tout le même discours. Après avoir remarqué, dans le chapitre consacré aux virus de son ouvrage consacré à l'histoire naturelle des maladies infectieuses (Burnet & White 1972)⁵⁶, que la recherche sur les virus au début des années 1970 est bien différente de celle des années 1930 à 1950 en ce qu'elle est largement dirigée vers l'étude des aspects génétiques et chimiques des virus et moins vers l'étude médicale et écologique des virus, il examine la manière dont la conception des virus a elle aussi évolué.

Même la définition d'un virus aujourd'hui est assez différente de l'ancienne définition, selon laquelle un virus était un microorganisme capable de se multiplier uniquement dans les cellules. L'approche actuelle consiste à définir un virus comme une structure composée d'une coque de protéine entourant une molécule d'acide nucléique, soit ARN soit ADN, qui est capable de se répliquer uniquement dans les cellules vivantes. Un virus n'est pas un organisme ; il n'a pas de métabolisme et est entièrement dépendant pour sa reproduction des mécanismes fournis par la cellule hôte. (Burnet & White 1972, p. 53)

Il est délicat de savoir jusqu'à quel point Burnet souscrivait à cette « approche actuelle. » En 1966, Burnet appelait encore les virus des « organismes. » Dans un article de cette même année où il souligne le peu d'apport – voire le danger – que représente la biologie moléculaire pour la médecine, Burnet affirme que les seuls *organismes* qui peuvent servir de modèle pour comprendre « l'évolution du mécanisme acide nucléique/protéine comme base de la reproduction et mutation biologiques », et de là « le développement de la biosphère terrienne actuelle » sont les

⁵⁶ Ce texte est la quatrième édition du livre publié initialement en 1940 par Burnet sous le titre *Biological Aspects of Infectious Disease*.

virus (Burnet 1966, p. 38). Et pourtant les recherches de biologie moléculaire, selon lui, se concentrent sur la génétique virale, au risque de faire apparaître des variants extrêmement virulents et destructeurs.

L'échelle de temps et la complexité du processus [d'évolution de la vie sur Terre] est tel que seuls les plus simples des organismes existants, les virus, peuvent fournir des modèles que nous pouvons manipuler. [Mais] dans le futur que l'on peut prévoir, la seule fonction des virus est de détruire les formes supérieures de vie. (Burnet 1966, p. 38)

Mais si Burnet appelle les virus des organismes dans ce texte où il exprime sa méfiance envers la biologie moléculaire, son éloignement des aspects évolutionnaires et écologiques du vivant et le danger qu'il peut en résulter pour la médecine, il affirme pourtant en 1972 qu'« un virus n'est pas un organisme », affirmation appuyée sur une approche organisationnelle, fonctionnelle des virus. Un tel changement de position reste surprenant. Nous avons tendance à penser que Burnet exprime en 1972 l'opinion majoritaire et peut-être aussi une certaine façon qu'il a d'accepter une définition structurale, organisationnelle de l'organisme, par différence avec son approche écologique et évolutionnaire de l'organisme. Mais si Burnet a cessé d'associer la notion d'organisme à une telle perspective, il n'est pas sûr qu'il ait pour autant renoncé à associer le « vivant » à une approche écologique et évolutionnaire. Les virus ne seraient alors peut-être plus des « organismes », mais peut-être seraient-ils toujours, pour Burnet, bien vivants.

Il semble ainsi qu'un certain accord sur l'organisation, la composition et le fonctionnement des virus ait résulté du concept moderne de virus, accord permettant à son tour de clore le débat sur la possibilité, pour les virus, d'être assimilés à des molécules ou à des organismes.⁵⁷ Cet accord a cependant dû prendre du temps, car Pirie notait en 1973 qu'on trouvait encore des « traces » de l'association entre virus et organisme.

⁵⁷ Il faut cependant noter que l'on trouve encore, jusqu'aux années 1970 au moins, la description des virus en termes de « molécules ». Cependant, le terme « molécule » ne renvoie plus à l'idée d'enzyme : la spécificité des virus est généralement reconnue, en dépit de la persistance de l'usage du terme « molécule ».

Même dans les années 1950, certains microbiologistes voyaient encore les virus comme de très petites bactéries devenues des parasites obligatoires du fait d'une perte inhabituellement intense d'enzymes nécessaires pour une croissance saprophyte. C'était la conception orthodoxe il y a une décennie, et cela parsème toujours certains manuels qui font référence aux virus en parlant de la plus simple de « vie. » (Pirie 1973, p. 45 ; *cit. in* Helvoort 1994a, p. 199)

Cependant, faire des virus une forme de « vie » n'est pas nécessairement en faire des organismes.

5.3.2.2. Les virus sont-ils vivants, non vivants, ou dans une position intermédiaire entre ces deux états ?

Comme on l'a vu, Lwoff lui-même reconnaissait l'existence de plusieurs définitions ou approches de la vie. Dans son ouvrage de 1969, il contrastait sa définition de la vie comme ordre, organisation, organisme, avec une définition de la vie comme information (Lwoff 1969, pp. 117-8). Mais on peut en outre remarquer que d'autres définitions et approches de la vie et du vivant subsistaient, rendant les positions sur la question de la vie des virus très variées.

L'approche écologique du vivant, dont nous avons donné un exemple dans le chapitre 3 en étudiant en détail les travaux de Burnet, était représentée dans les années qui suivirent la formulation du concept de moderne de virus par plusieurs biologistes, et notamment Burnet ou Frank Fenner (Anderson 2004). Par exemple, Burnet parlait en 1972 des virus comme « des formes de vie les plus simples » (Burnet & White 1972, p. 65). Il est d'ailleurs possible que Pirie, en 1973 soit un an plus tard, faisait référence à ce texte ou en tout cas à Burnet lorsqu'il déplorait le fait que certains manuels parlent encore de la « forme la plus simple de vie » au sujet des virus. Quoi qu'il en soit, pour Burnet, si les virus n'étaient peut-être plus conçus comme étant des organismes, il reste qu'il ne pouvait pas les concevoir comme n'étant pas des

formes de vie, interagissant avec l'ensemble des autres êtres vivants, évoluant, luttant pour leur survie.

En outre, même en restant dans le cadre d'une approche physico-chimique, fonctionnelle du vivant, des désaccords sur la « vie » des virus subsistaient. À titre d'exemple, on peut comparer la position soutenue par Stanley en 1957 à l'article de Lwoff daté de la même année.⁵⁸ Lors de la présentation faite à l'occasion de la Penrose Memorial Lecture, présentation au cours de laquelle Stanley s'était proposé d'étudier les liens entre virus, gènes, cancer et vie, il réitère en grande partie la conception du vivant qu'il défendait dans les années 1930 et au début des années 1940 (voir chapitre 3). L'essence de la vie est la *reproduction*, associée à la capacité d'assimiler et de métaboliser de la nourriture, de « créer de l'ordre à partir du désordre » (Stanley 1957, p. 318), de muter et de répondre à des stimuli extérieurs. De plus, Stanley défend toujours l'idée qu'il existe une continuité entre le non-vivant et le vivant, continuité qui empêche de fixer une frontière nette entre les êtres vivants et les êtres non vivants.

Mais il est intéressant de voir que dans ce texte de 1957, Stanley s'intéresse à la question de la dépendance des virus par rapport à la cellule hôte, dépendance qui, comme on l'a vu, était un aspect central de l'argumentation de Lwoff pour exclure les virus de la catégorie des organismes et du domaine de la vie.

Certains préféreront peut-être voir la molécule de virus cristallisée dans un tube à essai comme une structure potentiellement vivante et restreindre le terme « vivant » au virus lorsqu'il est véritablement en train de se reproduire. Je n'aurais pas de sérieuses objections à cela, car je me rappelle du fait que certains vers solitaires d'un pied et quelques de long ne peuvent vivre et se reproduire que dans certains hôtes et que même l'homme lui-même peut être regardé comme ayant besoin de conditions assez spécifiques pour vivre, et pourtant personne n'a d'objection contre le fait d'admettre l'homme et les vers solitaires comme des exemples de vie. Je me souviens aussi qu'on nous enseigne que l'essence d'une chose n'est pas ce qu'elle est, mais ce qu'elle fait, et faire quelque chose implique

⁵⁸ Il est peu probable, étant donné la proximité des dates de la conférence de Lwoff de 1957, et celle de Stanley la même année, que l'un et l'autre aient eu connaissance en 1957 de leur conférence respective, ou des articles qui en ont résulté.

du temps ; il y a donc de bonnes raisons de considérer les virus dans le temps.

(*Ibid.*, p. 319)

Autrement dit, la dépendance du virus envers la cellule hôte n'est ici en rien un argument *contre* l'inclusion des virus dans le vivant selon Stanley, qui conçoit cette dépendance dans le cadre plus large de la dépendance de *tout* être vivant envers un certain environnement – même si la nature de la dépendance, ses mécanismes, sont différents dans le cas du virus, du vers solitaire ou de l'homme. En considérant donc l'ensemble des phases du cycle d'un virus – en considérant les virus dans le temps – il va donc jusqu'à admettre qu'on peut considérer les virus comme vivants à certains moments, et comme inertes à d'autres. Les virus en ce sens sont l'exemple par excellence de la continuité entre l'inerte et le vivant, qui va à l'encontre de la tentation de séparer les deux d'un trait net. Comme l'écrit Stanley : « si les virus n'avaient pas été découverts, tout se serait bien passé » (*Ibid.*, p. 317). Mais les virus ont été découverts.

Deux ans plus tard, en 1959, alors que Burnet et Stanley éditaient ensemble un ouvrage collectif sur les aspects biochimiques, biologiques et biophysiques des virus – laissant de côté les aspects médicaux et épidémiologiques – ils décrivaient ainsi les virus dans la Préface.

Les virus sont les plus petites unités biologiques qui manifestent toutes les caractéristiques essentielles de la vie et on sait que beaucoup d'entre eux sont faits uniquement d'acide nucléique et de protéine. (Burnet & Stanley 1959, p. xv)

De façon un peu curieuse, deux manières complètement différentes de concevoir la vie et le vivant aboutissaient à la même conclusion : les virus sont vivants. Pourtant, on peut noter une certaine proximité entre leurs approches, qui toutes deux insistaient, quoique différemment, sur les interactions entre êtres vivants, leur dépendance par rapport à l'environnement. Dans les deux cas, le vivant était « plus que » l'individu vivant.

Le chapitre « Les Virus » écrit par le virologue Pierre Lépine en 1965 témoigne également de la persistance de la question « les virus sont-ils vivants ? », mais il est

intéressant de voir que Lépine caractérise cette question comme étant plus philosophique que « pratique. »

La dépendance d'une cellule vivante où sont les virus pour leur reproduction a posé le problème de la nature vivante ou animée des virus eux-mêmes. À cette question d'ordre plus philosophique que pratique on ne peut donner qu'une réponse nuancée. Hors d'une cellule vivante, les virus ont tous les attributs d'un produit organique non-vivant : la composition et la structure de beaucoup d'entre eux nous sont mieux connus que nous ne connaissons certains produits biologiques comme l'hémoglobine ou le blanc d'œuf. De plus, la présence d'acide nucléique dans le virus ne suffit pas à lui conférer toutes les propriétés de la matière vivante puisque ce seul acide nucléique ne permet pas de réaliser le cycle de Lipmann. Mais d'autre part, la structure même des virus, avec une partie centrale où se trouve l'acide nucléique servant à la reproduction (nucléoïde) et une partie périphérique de nature protidique, évoque une structure cellulaire, et les plus gros virus situés au sommet de l'échelle présentent avec les bactéries une analogie étroite de composition chimique. Le fait que l'acide nucléique que renferme le virus lui apporte l'information génétique suffisante pour lui assurer à travers ses reproductions le maintien continu de la spécificité antigénique, montre que les virus possèdent l'une des propriétés essentielles de la matière vivante et participent à son mécanisme fondamental. (Lépine 1965, pp. 1885-6)

Lépine reconnaît donc au virus l'une des propriétés essentielles à la matière vivante, la présence d'une structure génétique permettant au virus de conserver sa spécificité antigénique au cours de ses reproductions. Mais étant donné l'absence d'autres propriétés tout aussi essentielles à la vie – composition chimique complexe, présence d'un métabolisme – il ne propose qu'une « réponse nuancée », plaçant les virus entre le vivant et le non vivant.

La nature vivante ou non vivante des virus était donc loin d'être un problème résolu : la question restait ouverte. Le problème de l'origine des virus, quoique donnant lieu à des hypothèses moins variées, était également loin d'être une affaire close.

5.3.2.3. L'origine des virus et leur évolution sont-elles mieux comprises une fois le concept moderne de virus formulé ?

L'approche de Lwoff et de ses collaborateurs, appuyée sur leurs travaux sur le prophage et la lysogénie, a pu donner davantage de poids à l'hypothèse d'une origine endogène (ou d'une hypothèse mixte mais tout en étant plutôt endogène comme celle que proposait Lwoff en 1957), et peut-être également diminuer la pertinence de l'hypothèse de Green-Laidlaw. Mais le concept de virus ne semble pas avoir fait pencher définitivement en faveur d'une hypothèse en particulier, si bien qu'en 1972, Burnet et White décrivaient la persistance de deux hypothèses à « cette question biologique toujours sans réponse de la manière dont les virus ont évolué » (Burnet & White 1972, p. 65). Avant de décrire ces deux hypothèses, on peut noter que les auteurs excluaient, sur la base de la « véritable » nature des virus, une troisième hypothèse.

La première supposition naïve que l'on peut faire est que, en tant qu'entités vivantes les plus simples, les virus doivent aussi être les plus primitives, c'est-à-dire qu'ils sont probablement dérivés d'« organismes » similaires ayant vécu à l'aube de la vie. On ne peut absolument pas admettre cela. De part sa véritable nature, un virus doit être un parasite au sens le plus fondamental, faire usage des capacités synthétiques de l'hôte pour ses propres besoins. (Burnet & White, 1972, p. 65)

L'argumentation soulève ici le problème de savoir quel degré de différence peut être accepté entre une entité et son origine, ses ancêtres. Peut-on admettre que les virus aient leur origine dans des êtres différents d'eux au point de ne pas posséder ce qui, pour Burnet et beaucoup d'autres biologistes, est un trait fondamental des virus : une existence parasitique ? Mais plus profondément, on remarque ici que la réflexion sur les origines (ici des virus) est orientée en fonction de ce que l'on considère fondamental dans la définition de l'entité dont on cherche à retracer les origines. La « simplicité » des virus est-elle un trait plus fondamental que leur existence

parasitique ? Pour les auteurs, la réponse est définitivement « non. » Si l'on doit retracer l'origine des virus, c'est donc en cherchant à retracer l'origine de parasites « au sens le plus fondamental. » La position ferme défendue ici indique, semble-t-il, l'importance de la conception des virus comme parasite, comme dépendant de leur hôte. Comme nous le verrons, cette conception a également des conséquences importantes sur le rôle que les virus pourraient jouer dans les origines de la vie.

Burnet et White présentent ensuite les deux hypothèses qui, non seulement leur semblent être les deux seules à être plausibles (une combinaison des deux pourrait aussi être plausible), mais qui en outre sont celles qui sont le plus souvent défendues. La première correspond à l'hypothèse d'une régression évolutive, celle de Green-Laidlaw (voir chapitre 3). « Celle la plus en rapport avec l'expérience biologique ordinaire est que les virus sont apparus par un processus de dégénération parasitique » (Burnet & White 1972, p. 65), processus qui implique une perte de fonctions et de gènes, et, en conséquence, une diminution de taille.

Il est concevable qu'un tel processus puisse se poursuivre jusqu'à ce que l'organisme soit réduit au minimum absolu, un fragment de matière gardant toujours le pouvoir de croissance et de multiplication, et capable de survivre dans son propre environnement biologique particulier, mais qui sinon est « sans dents, sans yeux, sans goût, sans *rien* »⁵⁹ – juste une unique molécule d'acide nucléique portant seulement assez de gènes pour subvenir à sa propre réplication et à la fabrication d'une coque protectrice de protéine pour le transporter en sécurité d'une cellule hôte à une autre. (*Ibid.*, pp. 66-67)

Les virus pourraient donc, selon cette hypothèse, être des descendants de bactéries parasitiques.

La seconde hypothèse correspond à une origine endogène, où les virus représentent les descendants de composants cellulaires qui se sont en quelque sorte « mutinés », ont attaqué leur hôte cellulaire, et, « comme c'est inévitable avec toute unité qui s'auto-réplique, sont devenus indépendamment susceptibles aux processus

⁵⁹ Le mot « sans » est en français dans le texte.

de l'évolution » (*Ibid.*, p. 67). Les auteurs notent que cette hypothèse, plutôt populaire avant les années 1940 en raison de l'analogie entre gènes et virus, est devenue très impopulaire dans les années 1940, mais a aujourd'hui (soit dans les années 1970) regagné en popularité, popularité que Burnet lie essentiellement aux travaux sur le prophage, où l'ADN du phage devient littéralement une partie de l'ADN bactérien, même si cette intégration peut être détruite par certains inducteurs. Cette hypothèse semble crédible non seulement en raison de la variété des phénomènes génétiques qui ont été détectés dans les bactéries – il est alors tout à fait plausible d'imaginer un fragment d'ADN prenant son autonomie – mais aussi en raison des preuves expérimentales en faveur d'une ressemblance significative entre l'ADN de certains gènes bactériens et celui des bactériophages, ce qui indiquerait des relations évolutives.

Burnet et White ne favorisent aucune de ces deux hypothèses, qu'il s'agisse de l'hypothèse de la régression évolutive ou de la seconde hypothèse, qui est une forme d'hypothèse d'échappement (« *escape hypothesis* »). Cependant, ils notent qu'au début des années 1970, la seconde est beaucoup plus « à la mode » (Burnet & White 1972, p. 68).

Si l'acceptation progressive du concept moderne de virus n'a pas permis de trancher la question de l'origine des virus, ce concept semble en revanche avoir eu un impact plus important sur la façon dont les virus pouvaient être utilisés pour penser les origines de la vie.

5.3.2.4. Les virus, tels qu'ils sont compris à la fin des années 1950, ont-ils encore un rôle à jouer dans les recherches sur les origines de la vie ?

Comme le note Neeraja Sankaran, les recherches sur les origines de la vie ont été repensées, reformulées à partir des années 1950 en termes moléculaires (Sankaran 2012, p. 741 ; Podolsky 1996, pp. 103-104 ; voir aussi Kamminga 1980). La dichotomie existante – quoique pas toujours explicitement formulée – dans ce domaine de

recherche entre une approche nucléocentrique et une approche cytoplasmique a ainsi progressivement été associée à une dichotomie entre une approche centrée sur l'acide nucléique et une approche centrée sur la protéine (Sankaran 2012 ; Podolsky 1996 ; Kamminga 1988 ; voir les chapitres 2 et 3 de cette thèse). Dans ce contexte, quel impact a eu le concept de virus – tel qu'il est formulé par Lwoff – sur les rôles qui pouvaient être attribués aux virus dans les origines de la vie ? Les virus pouvaient-ils toujours avoir un rôle phylogénétique, opérationnel ou métaphorique (sur la définition de ces rôles, voir Podolsky 1996 et le chapitre 2 de cette thèse) ?

Comme Burnet et White le soulignaient en 1972, les virus sont désormais conçus définitivement, « véritablement », comme des parasites, des entités dénuées de métabolisme et dépendantes de la cellule hôte. Ces aspects du concept de virus, l'absence de métabolisme et la dépendance par rapport à la cellule, ont probablement eu un impact fort sur la possibilité pour les virus d'avoir un rôle phylogénétique dans les origines de la vie, c'est-à-dire de représenter les descendants d'organismes primitifs. En effet, si un virus est défini par sa dépendance envers la cellule, il devient *logiquement* impossible pour un virus d'exister avant l'être vivant – la cellule – dont il dépend.

D'autre part, si les premiers êtres vivants sont conçus comme des êtres capables de métabolisme et d'autorégulation, alors les virus ne peuvent pas être ces êtres vivants ou organismes primitifs. Podolsky a à cet égard souligné l'importance des travaux d'Oparin à partir des années 1930, dont l'approche cytoplasmique conçoit l'origine de la vie comme l'apparition d'une « protocellule », c'est-à-dire d'un système capable de s'autoréguler, de s'auto-entretenir, autorégulation qui est un prérequis nécessaire à l'apparition de l'autoreproduction (Podolsky 1996, pp. 97-98). Comme Oparin le soulignait dès 1924, le premier être « vivant » ne peut pas être une molécule ou ensemble de molécules capables de s'autorépliquer.

À moins que nous ne choissions de tomber dans les inventions chimiques au lieu de garder les pieds sur le terrain ferme des faits expérimentalement vérifiés, on doit admettre que la croissance progressive d'une molécule, par polymérisation lien par lien, aura pour résultats des composés avec une structure définie, *mais*

qui seront statiques et morts. (Oparin 1967 [1924], pp.145-146, *cit. in* Podolsky 1996, p. 98. Je souligne).

Dans le cadre théorique dessiné par Oparin, les virus n'avaient pas de place, que ce soit d'un point de vue phylogénétique, opérationnel ou métaphorique. Les virus ne sont pas les descendants des protocellules (rôle phylogénétique), ils ne peuvent servir de modèles pour étudier celles-ci car ils n'ont pas de métabolisme (rôle opérationnel), et ils ne peuvent en aucun cas être des métaphores de cette vie protocellulaire (rôle métaphorique) (Kostyrka 2016, p. 138). Ainsi, alors qu'on pourrait, avec Podolsky, caractériser la période qui s'étend des années 1920 au milieu des années 1930 comme « l'Âge d'or » des théories de l'origine de la vie centrées sur le virus (Podolsky 1996, p. 97), les virus ont peu à peu perdu du terrain dans les recherches sur les origines de la vie, et l'élaboration du concept moderne de virus a joué un rôle important dans ce recul.⁶⁰

Cependant, les virus ont continué à jouer un rôle dans certains scénarios sur les origines de la vie – ceux davantage centrés sur l'origine de la *réplication génétique*. Les approches nucléocentriques étaient en effet devenues de plus en plus « biochimiques-génétiques » entre les années 1940 et 1950, pour reprendre l'expression de Harmke Kamminga (1980, p. 298, *cit. in* Podolsky 1996, pp. 103-104). Différentes hypothèses étaient ainsi proposées pour comprendre « comment des gènes primordiaux pouvaient interagir avec leur environnement pour spécifier des enzymes particulières et produire les premières réactions de la vie » (Podolsky 1996, pp. 103-104).

Dans ce contexte, ce n'est pas « le tout » du virus qui servait de modèle pour penser les origines de la vie, mais l'acide nucléique viral. Stanley (1959), Fraenkel-Conrat et Singer (1959) ou encore Haldane (1965) offrent des exemples de la manière dont on pouvait construire les virus, l'acide nucléique viral, comme modèles opérationnels ou métaphoriques des premières formes de vie. Par exemple Haldane, qui comme on l'a vu ne défendait pas une approche strictement nucléocentrique (voir le chapitre 2 de cette thèse), proposait en 1963, lors de la Seconde Conférence Internationale sur les

⁶⁰ Podolsky analyse aussi l'impact de l'hypothèse de Green-Laidlaw sur l'amoindrissement des rôles que pouvaient jouer les virus dans les scénarios sur les origines de la vie (Podolsky 1996, pp. 98-103).

origines de la vie qui s'est tenue à Wakulla Springs en Floride, d'utiliser les virus à ARN pour comprendre quels auraient pu être les mécanismes de réplication des macromolécules primordiales d'ARN. Selon lui, il était en effet beaucoup plus probable que les premières macromolécules capables d'autoréplication aient été des molécules d'ARN simple brin, plus faciles à former que des molécules d'ADN double brin (Haldane 1965, p. 12). Ici, les virus avaient un rôle opérationnel.

La conception des virus à partir de la fin des années 1950 n'a donc pas empêché absolument les virus de se voir conférer un rôle dans les scénarios sur les origines de la vie. Cependant, les virus ne pouvaient plus avoir de rôle phylogénétique, que l'on soit dans le cadre d'une approche nucléocentrique ou cytoplasmique, car ils étaient par définition des parasites obligatoires, qui ne pouvaient exister avant l'être qu'ils parasitaient. Les virus ne pouvaient plus être pensés comme les ancêtres de toute forme de vie.

Dans l'article « Inventer les virus » paru dans le premier volume de *l'Annual Review of Virology*, l'historien William Summers considère que même la question « que sont les virus » est une question difficile, sans consensus, et dont la réponse dépend davantage des valeurs et du contexte que des données.

Pour revenir au dicton de Lwoff selon lequel « les virus sont des virus » et sa conférence sur le concept de virus, on est frappé par le consensus sur le fait que c'est un problème difficile. Les réponses semblent être moins basées sur les données que sur l'importance relative que des scientifiques différents accordent à des données spécifiques à un moment donné et dans un contexte donné. Certains soulignent les effets physiologiques du virus, la maladie qu'il cause, l'espèce qu'il infecte, et ainsi de suite. D'autres soulignent les propriétés physiques – taille, filtrabilité, charge de la surface, etc. – alors que d'autres encore privilégient les données chimiques tels le type d'acide nucléique, le ratio protéine-acide nucléique, et la structure des sous-unités. Plus récemment, les modes de réplication nucléaire ou cytoplasmique, l'orientation [*coding*] positive ou négative

du brin, et d'autres traits du même ordre sont vues comme des propriétés clés du virus (Summers 2014, p. 33).⁶¹

Il nous semble tout à fait vrai que les biologistes accordent, même après l'élaboration du concept de virus de Lwoff, une importance variable aux différents aspects de la définition des virus. Cependant, la position de Summers semble conduire à la conclusion que les biologistes, après 1957, n'arrivent pas à se mettre d'accord sur ce qu'est un virus et comment le définir ; autrement dit, à l'idée qu'il n'existe absolument aucun consensus. Une telle conclusion est à nuancer fortement. Même si les recherches menées sur les virus après cette date ont pu conduire à mettre l'accent sur la particule virale, ou le provirus, ou le virus végétatif, ou encore sur les aspects moléculaires des virus ou leur évolution et écologie, il reste que le concept élaboré par Lwoff devait progressivement constituer une base commune sur laquelle la grande majorité des chercheurs pouvaient s'appuyer dans le cadre de leurs recherches. Les chercheurs semblaient, selon nous, être d'accord sur *ce qu'est un virus*, même s'ils l'étaient moins sur *ce qui est le plus important au sein d'un virus ou quelle approche permettrait le mieux de comprendre le phénomène étudié et impliquant un virus*.

Si le concept de virus formulé par Lwoff a donc bien conduit la majorité des biologistes à concevoir les virus comme une catégorie nettement distincte de celle des microorganismes, on constate cependant que le consensus se limitait à la reconnaissance d'un certain nombre de différences – celles énoncées par Lwoff en 1957, telle l'absence de métabolisme par exemple. Mais le consensus ne s'étendait pas au-delà. À partir du moment où ces différences étaient *interprétées* à la lumière d'une certaine définition de la vie, les désaccords étaient manifestes. Pour certains biologistes, tels Stanley ou Burnet, les virus faisaient partie du monde vivant au sein

⁶¹ L'analyse historique de Summers dans cet article est consacrée essentiellement aux premières décennies du 20^e siècle. Cependant, il donne à l'appui de son analyse une citation de Luria dans les années 1950. « Salvador Luria, ayant publié son ouvrage révolutionnaire *General Virology* en 1953, écrivait à Lwoff en 1957 sa construction révisée et, il faut l'admettre, maladroite, d'un virus : "je définirais aujourd'hui un virus comme 'un élément de matériel génétique capable de prendre une forme transmissible en s'incorporant au sein d'un dispositif de transmission synthétisé sous le contrôle même du virus.' " » (Summers 2014, p. 33 ; Luria 1957)

duquel ils interagissaient avec l'ensemble des autres êtres vivants, êtres vivants avec lesquels ils partageaient des liens évolutifs – quoique les virus ne soient plus pensables comme des ancêtres de toute forme de vie, comme des organismes primitifs. Pour d'autres biologistes en revanche, tels Pirie ou Lwoff, les virus n'étaient pas des êtres vivants – ce qui n'empêchait pas d'admettre et d'étudier les relations entre les virus et leurs hôtes ou le matériel génétique de leur hôte. On ne peut donc parler de « consensus » que dans une certaine mesure.

5.3.3. La virologie, les virus et le monde vivant après 1957

Étant donné qu'un certain nombre des controverses associées aux recherches sur les virus depuis leur découverte persiste après la formulation et diffusion du concept de Lwoff, il est étonnant de constater que celles-ci semblent beaucoup moins présentes au sein des discussions des virologistes à partir des années 1960. Selon le virologue britannique Christopher Andrewes, c'est même au début des années 1950 que les virologistes ont commencé à se détourner de ces questions. Il écrivait en effet en 1953 :

On entend moins qu'il y a quelques années de discussions sur ce que sont les virus ou d'où ils viennent : de telles spéculations semblent plutôt oisives quand il y a tant de nouvelles choses excitantes à découvrir sur la manière dont ils produisent leurs effets. (Andrewes 1953, p. 169)

Cette analyse de Andrewes est sous doute à prendre avec quelque précaution car, comme on l'a vu, la question de la nature vivante ou non vivante des virus, ou celle de leur origine, étaient encore parfois abordées, même après les années 1950. Cependant, il est en effet possible que ces questions n'aient plus été aussi présentes dans le paysage de la recherche. À la suite de Andrewes, qu'elle a lu, Sally Hughes note en 1977 que

le long débat sur les concepts microbien et non microbien du virus et sur le problème associé de savoir s'il est vivant ou inerte *perdit de sa vigueur* à partir

des années 1950. Aujourd'hui le virologue a tendance à éviter de telles questions en faveur de problèmes *pratiques plus pressants* concernant les virus. (Hughes 1977, pp. 105-6. Je souligne)

Ainsi, la reconnaissance d'un concept moderne de virus n'aurait peut-être pas mis fin à ces questions au sens où elle leur aurait apporté une réponse définitive, mais elle aurait conduit à les faire passer au second plan.

Avant d'examiner les causes possibles de ce « retrait » des discussions relatives à la place des virus dans le monde vivant à partir des années 1950, nous présentons certaines transformations importantes ayant affecté les recherches sur les virus et la « virologie » après l'élaboration et la progressive reconnaissance d'un concept de virus.

5.3.3.1. Le concept moderne de virus et la « naissance » de la virologie

La révolution virologique des années 50 devait aboutir à l'individualisation définitive de la Virologie, comme science à part entière, dégagée de la Bactériologie et de la Parasitologie, et à la définition moderne des virus, entités biologiques parfaitement reconnaissables au plan biochimique et ultrastructural. En particulier, il ne serait plus possible, dorénavant, de les confondre avec des bactéries ou encore avec des agents volontiers qualifiés de « proches », ou « d'intermédiaires », les rickettsies, les chlamydiae et les mycoplasmes. (Chastel 1992, p. 10)

Les changements profonds que connaissent les recherches sur les virus au cours des années 1940 et 1950 peuvent en effet, d'un certain point de vue, apparaître comme une « révolution », non seulement par leur association à la « révolution » de la biologie moléculaire, mais également du fait d'un ensemble complexe de changements, dont l'adoption d'un certain nombre de méthodes, de techniques, de concepts, et de dispositifs institutionnels nouveaux.⁶² Le concept moderne de virus fait partie de cet

⁶² Notre objectif ici n'est pas de déterminer dans quelle mesure on peut parler de « révolution » au sujet des changements au sein des recherches sur les virus. Sur ce point, voir par exemple Helvoort 1994a ;

ensemble complexe d'évènements ayant conduit à la naissance progressive de la virologie comme discipline distincte de la microbiologie et surtout de la bactériologie.

En 1977, Hughes associait plus exactement l'émergence de la virologie comme une discipline indépendante « quelque part aux alentours du milieu du vingtième siècle » à six critères (Hughes 1977, pp. 104-105).

1) Les virus sont reconnus comme des agents infectieux uniques, notamment par leur mode de multiplication ;

2) Des techniques spécifiques ont été développées pour la recherche sur les virus ;

3) C'est à peu près à ce moment-là que ceux travaillant sur les virus ont commencé à s'appeler eux-mêmes des « virologistes » plutôt que – ou en plus – de s'appeler des pathologistes, microbiologistes, biochimistes, etc. ;

4) Les chercheurs se sont de plus en plus tournés vers l'étude des traits et fonctions communs à tous les virus, et – dans une certaine mesure – moins vers celle des maladies associées aux virus⁶³, une tendance que Hughes voit se refléter dès l'ouvrage de Salvador Luria en 1953, *General Virology* ;

5) Des journaux spécialisés consacrés uniquement à la recherche sur les virus, notamment en langue anglaise, apparaissent⁶⁴, tels la série annuelle *Advances in Virus Research* (1953), et les périodiques *Virology* (1955), *Voprosi Virusologii* (1956), *Acta Virologica* (1957), *Progress in Medical Virology* (1958),

Summers 2014 ; Méthot 2016b, pp. 150-151. Nous aurions cependant tendance à être en accord avec l'idée de Summers, selon laquelle, comme le dit Méthot, « il n'y a pas de "moment révolutionnaire" à isoler aux environs du milieu du 20^e siècle qui, prétendument, transformerait la virologie en une véritable discipline » (Méthot 2016b, p. 151).

⁶³ Hughes ajoute que « les ouvrages précédents s'étaient concentrés essentiellement sur les activités pathologiques des virus qui sont confusément disparates et ont tendance à voiler leurs similarités fondamentales. Bien sûr, l'étude de maladies spécifiques n'a pas cessé d'être une importante facette de la recherche virologique » (Hughes 1977, pp. 104-105).

⁶⁴ Hughes note cependant qu'un journal spécialisé dans la recherche sur les virus avait vu le jour dès 1939 : *Archiv für die gesamte Virusforschung* (Archives pour l'ensemble de la recherche sur les virus), connu depuis 1975 sous le nom *Archives of Virology*. Ce journal porte un titre en allemand et est né d'une initiative suisse-autrichienne, mais comme le rappelle Helvoort, il s'agissait d'une entreprise internationale (Helvoort 1994b, p. 91, note 1).

Perspectives in Virology (1959), *Journal of General Virology* (1967), *Journal of Virology* (1967)⁶⁵ ;

6) Des institutions consacrées exclusivement à la recherche sur les virus se mettent en place, tels le Virus Laboratory sous la direction de Stanley à l'Université de Californie, Berkeley (1952) ou le Max Planck Institut für Virusforschung à Tübingen (1954).

Que la *naissance* de la virologie soit ainsi associée à cet ensemble complexe d'évènements, dont le concept de virus fait partie, ayant eu lieu aux alentours du milieu du 20^e siècle, a cependant fait l'objet de discussions.

Comme le remarque Pierre-Olivier Méthot dans un récent article consacré à l'historiographie de la virologie, des changements similaires ont eu lieu dans les trois premières décennies du 20^e siècle, « commençant par le volume édité en 1928 par le chercheur de Rockefeller Thomas Rivers, *Filterable Viruses* et avec la fondation des *Archives of Virology* à Vienne en 1939 » (Méthot 2016b, p. 150). Méthot note encore que Rivers avait proposé une nouvelle définition des virus, « des parasites obligatoires dans le sens où leur reproduction est dépendante de cellules vivantes » (Rivers 1927, p. 228), et qu'il insistait sur la différence entre virus et bactéries. D'où la question posée par Méthot : « la virologie a-t-elle existé ou non avant les années 1950 ? » Ne pouvant traiter ici cette question en détail, nous renvoyons pour cela à l'article de Méthot. Mais nous sommes d'accord avec lui pour dire que ce débat met en évidence l'existence de différentes manières de concevoir ce qu'est une « discipline », et de concevoir la manière dont les disciplines scientifiques se forment (Méthot 2016b, pp. 149-151).

5.3.3.2. Comment classer les virus ? (des années 1950 aux années 1970)

Nous présentons ici les manières dont les virus ont été classés à partir de la fin des années 1950. Quel a été l'impact de cet ensemble de changements qu'a connu la

⁶⁵ Cette liste vient du recoupement des journaux listés par Hughes (1977) et Helvoort (1994b, p. 91).

recherche sur les virus aux alentours des années 1950 et dans les deux décennies qui suivent sur la manière dont les virus pouvaient être classés, entre eux mais surtout au sein du, ou par rapport au, monde vivant ? Les classifications sont en effet un indice important, quoiqu'insuffisant à lui seul, pour évaluer la place que les chercheurs étaient susceptibles de faire aux virus dans ou hors du monde vivant.

Un constat semble partagé par la majorité des historiens et des scientifiques : la manière de classer les virus a changé de manière radicale à partir des années 1950. Ce changement, radical par sa nature mais progressif par sa temporalité, correspond, selon Burnet et White par exemple, au fait que les virus, qui ont d'abord été classés en fonction des maladies et symptômes qui leur sont associés, sont à partir notamment des années 1950 classés sur la base de leurs propriétés physico-chimiques et structurales, ce que les auteurs appellent la « classification moderne » des virus (Burnet & White 1972, p. 53).

Plus précisément, à des classifications basées sur les caractéristiques biologiques (virulence, symptômes, persistance, etc.) se substituent des classifications basées sur « les propriétés de la particule virale elle-même » (Helvoort 1994a, p. 216). Comme l'illustre Helvoort, en citant à l'appui des biologistes tels Christopher Andrewes ou Werner Schäfer puis en prenant l'exemple des classifications des virus de la peste aviaire, dès le début des années 1950 au moins, le fait de classer les virus sur la base de leurs aspects biologiques ou cliniques apparaissait de plus en plus insuffisant s'il l'on voulait pouvoir donner une idée des traits communs proprement *essentiels* que partageaient différents virus. En outre, ces aspects étaient très variables : ils ne pouvaient donc constituer une base solide pour une classification (Helvoort 1994a, p. 216).

On pourrait aussi remarquer qu'une classification basée sur les symptômes laissait potentiellement de côté les virus inoffensifs ou relativement inoffensifs, dont les cultures cellulaires avaient mis en évidence l'existence et même l'ubiquité, comme le soulignent Burnet et White (1972, pp. 60-61).

Le résultat le plus important du développement et de l'utilisation routinière des méthodes de culture cellulaire était probablement la réalisation soudaine que des virus relativement inoffensifs étaient presque aussi ubiquitaires que les bactéries inoffensives. Il est évident que nous aurions dû le savoir, mais c'est un fait : jusqu'à ce que les virus ECHO (*enteric cytopathogenic human orphan*) commencent à être découverts dans les années 1950, la supposition consciente ou inconsciente de tous les virologistes étaient que, pour trouver un virus, vous deviez commencer par trouver une maladie infectieuse. Ainsi, lorsqu'on a testé des excréments à la recherche de poliovirus et trouvé chez des enfants sains un virus cytopathogène distinct du poliovirus, on l'a appelé un orphelin, c'est-à-dire un virus en recherche d'une maladie parentale. Ce n'était que le début. Les méthodes de culture cellulaire ont montré clairement qu'il existait des centaines de types de virus indistincts (essentiellement les echovirus, les virus coxsackie et les adénovirus) qu'on pouvait trouver dans les excréments ou dans les sécrétions respiratoires, associés occasionnellement à des diarrhées ou des rhumes mais ne produisant le plus souvent absolument aucun signe de maladie. Un peu plus tard, les chercheurs utilisant le microscope électronique ont commencé à s'habituer à l'apparition de particules virales dans de fines sections de tissu ainsi qu'avec les types de changements que la multiplication virale pourrait faire à l'architecture d'une cellule. Si nous regardons avec attention un nombre suffisamment important de micrographes électroniques de sections provenant d'animaux, sains ou malades, nous avons de grandes chances de trouver un petit nombre de particules virales. Les virus sont ubiquitaires, et ils sont plus souvent inoffensifs pour l'hôte que l'inverse. (Burnet & White 1972, p. 60)

Classer les virus non plus sur la base des symptômes auxquels ils sont associés chez leur hôte, mais sur la base de leurs composition chimique et structurale, permettait ainsi de poser la question des liens unissant les virus inoffensifs (dans un contexte donné) à ceux qui étaient pathogènes (pour un hôte donné).

À des classifications fondées sur les aspects « biologiques » (terme qui ici se distingue de « biochimique », « biophysique », ou encore « structural », et renvoie aux aspects évolutifs, écologiques et éventuellement cliniques des virus et des maladies

virales) se substituent donc des classifications fondées sur les aspects physico-chimiques et structuraux des virus.

Mais en outre, la « classification moderne » peut être caractérisée par une mise à l'écart des virus par rapport au reste du monde vivant, et en particulier par rapport aux microorganismes. Ainsi, alors que le bactériologiste américain David Hendricks Bergey par exemple incluait les virus dans le monde vivant, au sein du domaine des microbes en en faisant un *ordre* à part subdivisé en fonction des familles d'hôtes des virus⁶⁶ (Bergey et al. 1948), et alors que le phytopathologiste américain Francis O. Holmes proposait, au sein de la sixième édition du *Bergey's Manual of determinative bacteriology* en 1948, une classification basée sur les symptômes associés aux maladies virales⁶⁷ (Holmes 1948), André Lwoff du Service de Physiologie Microbienne à l'Institut Pasteur de Paris, Robert Horne de l'Institut de Physiologie Animale de l'Agricultural Research Council à Cambridge et Paul Tournier du Laboratoire de Virologie de l'Institut de Recherches Scientifiques sur le Cancer à Villejuif, proposaient en 1962 un « système des virus » fondé essentiellement sur les propriétés de la particule virale (Lwoff et al. 1962).

Cette classification a une importance particulière dans l'histoire de la virologie car elle constitue, comme l'a noté Hughes, la base de la classification qu'établira en 1965

⁶⁶ Les travaux de Bergey sont mentionnés, mais sans référence précise, par Pierre Lépine (1965, p. 1891). Formé à la bactériologie et à la médecine, Bergey était le président du comité éditorial de la première édition du *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology* en 1923, édité huit fois et dont le *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* a pris le relais à partir de 1984 (Source : https://en.wikipedia.org/wiki/Bergey%27s_Manual_of_Systematic_Bacteriology#Bergey.27s_Manual_of_Systematic_Bacteriology.2C_1st_ed.). Il s'agit d'un ouvrage de référence pour classer et identifier les microorganismes procaryotes, en particulier les bactéries. Cette classification, basée sur les caractéristiques structurales et fonctionnelles des microorganismes, organisent ceux-ci en ordres et en familles. Les virus étaient ainsi inclus dans ce cadre général, c'est-à-dire inclus dans le monde vivant. Sur les classifications des microorganismes et les débats auxquels elles ont donné lieu, en particulier avant l'ère du séquençage de l'ADN, voir les travaux de Mathias Grote (Grote 2017).

⁶⁷ Holmes est célèbre non seulement pour avoir élaboré à la fin des années 1920 une méthode permettant de déterminer la concentration relative de virus de plantes (méthode dite des « lésions locales »), méthode qui a contribué à renforcer une conception particulière des virus. Mais il est également connu parce qu'il était un ardent défenseur de l'utilisation de la nomenclature binomiale pour les virus (Source : Centre d'archives en ligne de l'Université Rockefeller ; <http://dimes.rockarch.org/FA129/biohist>). Le fait que Holmes ait travaillé avec Louis Otto Kunkel, qui concevait les virus comme des organismes vivants, a sans doute eu un rôle important dans la manière dont l'approche, aux niveaux conceptuel et expérimental, de Holmes au sujet des virus s'est construite.

le Comité Provisionnel pour la Nomenclature des Virus (*Provisional Committee for the Nomenclature of Viruses*) (Hughes 1977, p. 100), comité dont nous reparlerons étant donné que son activité se poursuit jusqu'à aujourd'hui, sous le nom de Comité International de Taxonomie des Virus (International Committee on Taxonomy of Viruses ou ICTV).

Dans cet article de 1962, les auteurs soulignaient d'abord qu'une classification basée sur les familles d'hôtes ne permettrait pas de comprendre le « monde viral » dans son ensemble.

Un système des virus ne doit pas être restreint aux virus prospérant chez les animaux, ou les plantes, ou les bactéries. Un système des virus devrait embrasser le monde viral comme un tout. (Lwoff et al. 1962, p. 51)

En outre, même si « l'idée la plus simple est de subdiviser les virus en fonction de la nature de leur hôte », cela conduit comme le soulignent les auteurs à des difficultés lorsqu'on considère les virus qui se multiplient à la fois chez les plantes et chez les insectes par exemple (Lwoff et al. 1962, p. 55).

Le système proposé était alors fondé sur des critères « moléculaires et structuraux » (*ibid.*, p. 55). Plus précisément, ce système était conçu sur la base d'une hiérarchisation des caractères des virus, plaçant les propriétés du virion en priorité pour former la base de la classification, et ajoutant ensuite des traits liés à la phase végétative, au développement viral, aux interactions virus/cellule, et enfin aux interactions entre l'hôte dans son ensemble, l'organisme, et le virus. Notamment, le premier critère utilisé était le type de matériel génétique, ADN ou ARN.

Les virus étant reproduits à partir de leur acide nucléique, soit leur matériel génétique, nous avons décidé de considérer en premier le type d'acide nucléique./ On pourrait argumenter qu'il existe des patrons d'ARN dans le cycle des virus à ADN. Notre décision implique l'hypothèse que les virus ont maintenu leur type originel de matériel génétique à travers leur évolution, qu'aucune transition n'a eu lieu, du moins récemment, entre les virus à ARN et à ADN. (*ibid.*, p. 51)

La base du système est donc la division de l'ensemble des virus en virus à ARN (R) et virus à ADN (D), le second critère étant la symétrie de la capsid, hélicoïdale (H) ou cubique (C), et le troisième le type de capsid, soit nue (N) soit enveloppée (E), et ainsi de suite.

Si la hiérarchie des critères est parfois le résultat d'une « décision plus ou moins arbitraire » (*Ibid.*, p. 51), le choix de placer les propriétés du *virion* en haut de la hiérarchie et donc à la base de la classification n'était pas arbitraire du tout pour les auteurs (Lwoff et al. 1962, p. 51). En effet, les propriétés essentielles des virus « sont, en dernière analyse, l'expression de la structure primaire du matériel génétique qui contrôle la structure et les propriétés des protéines » (*Ibid.*, p. 54). C'est donc sans doute parce que l'on peut rapporter un grand nombre des caractéristiques virales, telles l'antigénicité ou la virulence par exemple, au matériel génétique et aux protéines de la capsid dont il conditionne la synthèse, que le virion, la particule virale, pourrait de manière non arbitraire former la base du système des virus.

Cependant, les auteurs restent assez prudents sur les liens que peut avoir cette classification avec une classification « naturelle » qui reflèterait les véritables relations entre les virus, leurs relations phylogénétiques, leur évolution. En effet, la recherche est encore dans « l'ignorance » en ce qui concerne les relations phylogénétiques entre virus (*Ibid.*, p. 51). Et même s'il est, comme le disent les auteurs, « remarquable » de constater que des virus qu'on pensait liés se trouvent, de par les quatre « intégrants essentiels » de ce système – nature de l'acide nucléique, type d'architecture de la capsid, présence ou absence d'enveloppe, nombre de capsomères (pour les virus cubiques) – souvent effectivement rapprochés, il reste que ce n'est pas parce que des virus exhibent les mêmes intégrants essentiels qu'ils sont nécessairement reliés phylogénétiquement (*Ibid.*, p. 54). En effet, si par exemple des virus affichant les mêmes intégrants essentiels ont eu des origines indépendantes, le partage de ces mêmes intégrants essentiels ne dira rien quant à leur relation évolutive.

Cependant, les auteurs restent convaincus que ce système est proche d'une véritable classification naturelle, car on peut affirmer que les intégrants essentiels sont

stables, c'est-à-dire non ou très peu modifiés par l'évolution, étant donné qu'il faudrait, par exemple, le concours d'un grand nombre de mutations simultanées pour altérer par exemple le type de matériel génétique utilisé, ou faire passer la capsidie d'une symétrie hélicoïdale à cubique.

En d'autres termes, nous avons le sentiment que les virus variés, lorsque leurs « intégrants essentiels » sont établis, trouveront leur place « naturelle » dans le système. Par place naturelle, nous voulons dire qu'ils tomberont dans le même groupe en tant qu'entités liées biologiquement. (*Ibid.*, p. 55)⁶⁸

Suite à la présentation de ce système, on peut faire deux remarques.

D'une part, le choix du virion, surprenant étant donné le refus de Lwoff en 1957 d'insister sur la particule virale au détriment des autres phases du cycle viral, est étonnant pour une autre raison. S'il semble logique de penser que les virus à ARN et les virus à ADN représentent des classes distinctes par leur mode de multiplication, pourquoi choisir en second lieu la capsidie comme critère, et non, par exemple, le site de synthèse des constituants viraux (nucléaire, cytoplasmique, ou les deux) ? L'argument des auteurs semble être avant tout la stabilité dans le temps de la capsidie, par exemple de sa symétrie. Il reste cependant difficile d'évaluer si le site de synthèse des constituants viraux n'est pas lui aussi très stable du point de vue évolutif. Les auteurs reconnaissent d'ailleurs une part d'arbitraire dans la *hiérarchie* choisie pour les critères.

Mais il nous semble important de souligner l'impact que peut avoir ce choix de se concentrer sur la particule virale dans la manière dont les virus seront conçus et manipulés. Si une classification, ou un système ici, est essentiel à la pratique scientifique, c'est parce qu'elle permet de se repérer dans un ensemble, de

⁶⁸ Dans la discussion qui suit cet article, Peter Wildy critique sévèrement cette classification, insistant sur le choix arbitraire des critères, la confusion que l'on pourrait faire entre ce système et une « classification » véritable qui refléterait les liens évolutifs, et enfin la définition arbitraire des virus sur laquelle reposerait ce système. Les auteurs répondent simplement que si la définition des virus est arbitraire, alors cela signifie que les virus n'existent pas ou que « les virus ne sont pas des virus. » On sait de plus que Lwoff ne considérerait en rien cette définition des virus comme arbitraire. Et quant aux autres critiques, les auteurs reconnaissent qu'il y a une part d'arbitraire dans le choix des critères, mais qu'ils ont néanmoins cherché à dégager les caractères essentiels des virus (*Ibid.*, p. 55).

cartographier cet ensemble. Mais une classification peut également induire, dans une certaine mesure, une *manière de penser* les objets qui sont classés. Ici, c'est la particule virale qui est érigée en « virus » ou du moins en aspect central des virus. C'est donc peut-être d'abord avec la particule virale qu'un jeune chercheur ou un étudiant prendra contact avec le « monde viral » dans son ensemble.

D'autre part, le questionnement des auteurs sur les liens entre leur système d'une part et l'évolution et les origines des virus d'autres part – monophylétique ou, plus probablement selon les auteurs, polyphylétique (*Ibid.*, p. 54) – semble indiquer que les virus *pourraient* être classés comme le sont tous les autres vivants, c'est-à-dire au sein d'une « systématique phylogénétique », c'est-à-dire par le rapprochement et la mise en évidence de leurs liens phylogénétiques. Cependant, les auteurs, à la différence de Bergey par exemple, se gardent bien d'inclure les virus dans le monde vivant.

Qu'il faille ou non concevoir les virus comme des organismes est une affaire de définition et de goût. Que la nomenclature binaire (binomiale) doive être appliquée aux virus est sujet à controverse. Ces deux problèmes ne seront pas discutés ici. Notre système n'est pas une classification linnéenne. Les subdivisions ne sont pas des classes, des ordres ou des familles, mais juste des groupes.
(*Ibid.*, p. 51)

Le système proposé par Lwoff, Horne et Tournier peut donc sembler en partie ambigu. Sous un certain aspect, il est clair qu'il s'agit de classer les virus entre eux, et non pas au sein du monde vivant ou « comme » sont classés les (autres) êtres vivants existants. Mais sous un autre aspect, cette classification reconnaît bien le fait que les virus sont – comme les organismes vivants – soumis à l'évolution, évolution dont cette classification ne prétend pas rendre compte tout en cherchant cependant à dégager les liens biologiques, naturels, entre les virus.

Dans cet article, les auteurs affirment donc laisser de côté les questions d'appartenance des virus à la catégorie « organisme » et d'applicabilité de la nomenclature binomiale utilisée pour les êtres vivants. Cependant il n'est pas sûr que ces questions puissent être évitées dès lors qu'on se propose de faire une classification,

ou même un système des virus, en cherchant à mettre en évidence les relations « naturelles » entre virus.

L'analyse de cet article montre ainsi deux choses. D'une part, cet article illustre une tentative de classer les virus entre eux et non pas avec les microorganismes. D'autre part, même si les questions relatives aux liens entre virus et organisme et à l'applicabilité de la nomenclature binomiale ne sont pas traitées par les auteurs, le fait qu'elles soient désignées comme « une question de définition et de goût » ou « sujette à controverse » montre que la nature des virus, quoique mieux cernée par la définition moderne proposée par Lwoff, restait suffisamment imprécise pour que des débats puissent exister sur le fait de les inclure ou non dans une classification du vivant (et des microbes en particulier). Le biologiste Pierre Lépine soulignait d'ailleurs en 1965 que

les discussions mêmes qui ont lieu sur la nature des virus ont rendu pendant longtemps difficile une classification qui les intégrerait dans l'échelle des êtres vivants et leur assignerait une place définie selon le mode linnéen par genre et espèce. (Lépine 1965, p. 1890)

À partir de 1962, les classifications des virus allaient progressivement mais durablement rompre avec « l'échelle des êtres vivants », pour classer les virus à part.

Aux débuts des années 1960 était formé le Comité Provisionnel pour la Nomenclature des Virus. Mais la naissance officielle de l'instance reconnue aujourd'hui comme celle de référence en matière de classification des virus a eu lieu en 1966. Le Comité International pour la Nomenclature des Virus (en anglais, International Committee on Nomenclature of Viruses, ICNV) a été établi le 22 juillet 1966 à Moscou, lors du 9^{ème} Congrès de l'Association Internationale des Sociétés Microbiologiques (International Association of Microbiological Societies, IAMS), à partir de la Division Virologie de l'IAMS (Adams et al. 2017, p. 1442).

Le comité provisionnel établi trois ans plus tôt avait eu notamment pour objectif d'inviter chacune des sociétés nationales de microbiologie affiliées à l'IAMS à désigner un représentant de la virologie : ceux-ci devaient former les membres fondateurs de l'ICNV. Un Comité Exécutif élu par ces membres a pu alors, dès 1966, mettre en place

un certain nombre de règles de classification et de nomenclature, règles qui aboutiraient au 1^{er} Rapport de l'ICNV en 1971 rédigé par le Président de l'ICNV de 1966 à 1971, (Norman) Peter Leete Wildy (Wildy 1971), soit justement le chercheur qui avait formulé certaines critiques à la suite de la proposition de Lwoff, Horne et Tournier en 1962 (Lwoff et al. 1962). Parmi ces règles et les décisions « clés » qui ont été prises au moment de la fondation de l'ICNV, on peut noter l'objectif « d'établir un système universel de classification et de nomenclature pour les virus (c'est-à-dire pour tous les virus, peu importe l'hôte) », le refus d'appliquer le code bactérien de nomenclature aux virus, mais un « effort » en vue d'une nomenclature binomiale latinisée (Adams et al. 2017, p. 1442).

Cette classification des virus, tout en empruntant en partie aux classifications du vivant par cet effort de nomenclature binomiale latinisée ou par l'utilisation des catégories comme « genre » ou « famille » – et plus tard « ordre » et « sous-famille », alors que le terme « espèce » ne sera utilisé qu'à partir des années 1990 – se présentait cependant comme un cas à part ou exceptionnel. Ce statut d'exception, elle le tenait d'abord du fait que l'ICNV avait autorité pour la définition des noms *et* des taxa (là où les codes internationaux n'avaient autorité que sur les noms des autres entités biologiques). Mais cela venait aussi du fait que cette classification prenait acte de la distinction entre virus et microorganisme (et en particulier bactérie). En outre, l'effort vers une nomenclature binomiale latine avait déjà été révisé entre le 1^{er} et 2^{ème} Rapports, celui-ci datant de 1976, date à laquelle l'ICNV avait pris son nom définitif de Comité International de Taxonomie des Virus (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV).

En effet, comme le note en 1976 Frank Fenner, Président de l'ICTV de 1971 à 1975, dans un bref compte-rendu qui précède le 2nd Rapport dont il sera l'auteur, l'un des deux changements majeurs apporté aux règles définies dès 1966 et décidé au moment des rencontres entre membres de l'ICTV à Madrid en septembre 1975, concerne la nomenclature binomiale latine.

Sur les neuf ans qui ont passé depuis la formation de l'ICTV [...], il est devenu clair que les virologistes et ceux qui enseignent la virologie accordent beaucoup de valeur au regroupement des virus en genres et familles, sur la base d'abord de leur chimie, morphologie et stratégie de multiplication. Les noms latins, se finissant en '*...virus*' pour un genre et '*...viridae*' pour un nom de famille, ont été largement acceptés. D'un autre côté, il n'y a pas eu de soutien en faveur de noms spécifiques latinisés (c'est-à-dire la nomenclature binomiale latinisée); les virologistes ont préféré utiliser des noms vernaculaires accompagnés en général d'une description précise de la souche et des antécédents du virus utilisé pour les recherches décrites. Cette situation a été prise en compte par l'ICTV qui a supprimé le mot 'binomial' de la Règle 4. (Fenner 1976, p. 464)

La classification des virus, façonnée par des impératifs pratiques visant d'abord à faciliter le travail des virologistes, renforçait ainsi son statut d'exception et ses différences par rapport aux classifications des (autres) êtres vivants.

La manière dont les virus ont été classés a donc changé de manière importante à partir des années 1960. La mise en place d'une classification de *tous* les virus par un comité international s'est faite sur la base d'un certain nombre de décisions, inspirées – en dépit des réserves de Wildy – par l'article de Lwoff, Horne et Tournier en 1962 mais surtout édictées dès 1966 par les Membres de l'ICNV. Ces décisions plaçaient les virus dans un cas particulier, leur classification empruntant sous certains aspects aux classifications du vivant, sans pour autant en suivre toutes les règles et méthodes et surtout sans intégrer les virus au monde vivant compris comme l'ensemble des organismes cellulaires.

La séparation entre les classifications des virus et du vivant a été encore plus nette lorsqu'en 1977, Carl Woese et George Fox proposèrent de classer les êtres vivants sur la base de l'ARN ribosomal et plus précisément l'ARNr SSU (Woese & Fox 1977). Cette proposition eut une importance considérable dans la systématique du vivant (Brochier-Armanet & Gribaldo 2012, en particulier p. 50). Elle eut notamment pour effet de révolutionner les classifications des microorganismes qui faisaient l'objet de désaccords durables et importants (voir par exemple les travaux de Mathias Grote ;

Grote 2017), en choisissant comme critère fondamental de la classification une molécule, l'ARNr SSU, présente chez tous les microorganismes et qui

évolue globalement lentement mais possède aussi des régions évoluant relativement vite, ce qui permet des comparaisons entre organismes distants mais également entre organismes proches. (Brochier-Armanet & Gribaldo 2012, p. 50)

Elle eut également pour conséquence de mettre en évidence trois divisions majeures au sein du monde vivant cellulaire, et non deux (celles des procaryotes et des eucaryotes) : les archées, les bactéries et les eucaryotes. Mais ce faisant, la proposition de Woese et Fox eut également pour effet de renforcer l'écart entre classifications des virus et du vivant (cellulaire), étant donné qu'elle utilisait comme base de la classification un critère que les virus ne pouvaient remplir, ceux-ci n'ayant pas de ribosomes, donc pas d'ARN ribosomal.

Cette étude rapide des classifications des virus et du monde vivant (cellulaire) telles qu'elles se sont mises en place et ont été définies dans les années 1960 et 1970 permet de montrer et comprendre leur séparation historique. Les virus ne sont plus classés avec les organismes (et donc aussi les microorganismes) cellulaires. Cependant, il est délicat d'interpréter cette séparation. Il serait hasardeux, et sans doute faux, de dire que la classification des virus témoigne d'une volonté collective et consciente, de la part des virologistes, de séparer les virus des organismes. Il semble plutôt que certaines questions, telles la question de la nature vivante des virus (et éventuellement celle de leur nature « d'organisme »), celle de leur évolution et origine(s), et donc aussi la question de leurs relations évolutives avec le (reste du) monde vivant, aient été mises entre parenthèses, l'objectif étant avant tout de constituer, pour le travail des virologistes, une classification officielle et universelle des virus, un outil de travail permettant de recenser, nommer et cartographier le monde viral. Le besoin urgent d'une classification de tous les virus s'était fait sentir probablement avant même les années 1950, mais ce sentiment d'urgence a été d'autant plus renforcé par la découverte de nouveaux virus, et peut-être plus encore par l'idée que les virus

pouvaient et *devaient* être classés ensemble, étant donné qu'ils formaient une catégorie cohérente.

Ainsi, le fait de ne plus intégrer les virus au sein des classifications des microbes ou microorganismes – qui pouvait aussi s'expliquer par la confusion qui régnait, avant la fin des années 1970, au sein des classifications microbiennes – pourrait donc être davantage dû à un choix méthodologique (il est plus utile et pratique de classer les virus entre eux) qu'à une revendication ontologique. C'est ce que semble penser par exemple le virologue Pierre Lépine en 1965.

On a voulu intégrer (Bergey) les virus dans l'édifice des microbes en les considérant comme un ordre à part, composé de quatre sous-ordres réunissant respectivement les virus pathogènes pour les Vertébrés, les Invertébrés, les Végétaux supérieurs et les Bactéries ; division en principe acceptable, mais qui se poursuit par des subdivisions réunissant de façon arbitraire des virus sans aucune ressemblance ni affinité. Il paraît aujourd'hui beaucoup plus logique d'établir la classification des virus sur une base chimique. (Lépine 1965, p. 1891)

Dans cette analyse, Lépine ne présente aucune objection de principe contre l'inclusion des virus dans l'édifice des microbes. Ses objections sont d'ordre logique, et ce qu'il critique, c'est l'aspect arbitraire des subdivisions de cette classification. De même, s'il soutient une classification des virus sur une base chimique, ce n'est pas – en tout cas explicitement ! – sur la base d'une exclusion revendiquée des virus hors du monde vivant, mais simplement parce que cette classification apparaît plus logique.

De plus amples recherches seraient nécessaires pour comprendre précisément les motivations associées aux classifications modernes des virus. Cependant, il nous semble que ces classifications témoignent bien plus de la *mise en retrait* de certaines questions relatives aux virus, en particulier la question de leur appartenance ou non au monde vivant, que de la *résolution* de ces questions par une prise de position consciente, revendiquée et argumentée. La séparation des classifications des virus d'avec celles du (reste du) monde vivant laissait donc ouverte à l'interprétation la question de savoir si les virus étaient vivants ou non – même s'il est possible que cette

séparation ait pu ensuite, en elle-même, conduire parfois à penser que les virus n'étaient pas vivants, « car » ils n'étaient pas intégrés à l'arbre du vivant.

5.3.3.3. « Les virus sont-ils vivants ? » Mise en retrait et statut épistémologique de la définition de la vie entre les années 1950 et 1970

Comme nous l'avons suggéré, il semble que les virologistes, après 1957 ou plus généralement à partir des années 1950, semblent moins chercher à déterminer la place des virus dans le monde vivant, qu'il s'agisse de la question de leur nature *vivante*, ou de celles de leurs origines et liens évolutifs avec le monde vivant. Nous voulons ici examiner les causes possibles de cet apparent « retrait » des questions sur la place des virus dans le monde vivant. Si ce retrait est bien réel, que nous apprend-il sur la place, le rôle épistémologique de la question « qu'est-ce que la vie » au sein de l'activité scientifique, lorsqu'on compare cette période de retrait avec les décennies qui précèdent, où cette question occupait une place plus importante dans les débats ?

Ceci conduit à se demander en général quel rôle la définition de la vie pourrait avoir au sein de l'activité scientifique des biologistes, et, pour le cas qui nous intéresse, dans quelle mesure la question de la nature vivante ou non vivante des virus a eu un rôle et un impact sur la pratique des virologistes entre les années 1950 et 1970. En effet, si cette question a pu ainsi, du moins en apparence, être laissée de côté dans les années 1950, 1960 et 1970, lorsqu'il s'agissait de classer les virus, ou de les définir, ou encore d'en étudier la morphologie, la physiologie ou la réplication, alors il est légitime de se demander si cette question avait encore de l'importance pour les virologistes. Avait-elle encore un rôle à jouer, consciemment ou peut-être même inconsciemment, dans la manière dont les virologistes étudiaient, manipulaient, pensaient les virus et les objectifs de recherche qui leur étaient associés ? Pour répondre à cette question, on peut faire plusieurs hypothèses.

(1) La première est que la question de la nature, vivante ou non, des virus n'avait tout simplement plus de rôle à jouer à partir du moment où une définition claire des

virus se diffusait progressivement dans la communauté des virologistes. En effet, étant donné que la question de la « vie » des virus était davantage présente jusqu'aux années 1950, quoique posée de manière différente selon les contextes, on peut supposer que cette question n'a eu un rôle à jouer que lorsque l'entité concernée – ici les virus – n'était pas clairement définie. En d'autres termes, tant qu'une entité biologique n'est pas clairement définie et distinguée d'autres entités biologiques, poser la question de savoir si cette entité est vivante serait une façon de tester différentes hypothèses (les virus ressemblent-ils aux êtres vivants connus, tels les bactéries ou en général les microorganismes cellulaires ? Ou sont-ils plus proches des molécules ?) et de construire, autour de chaque hypothèse, un programme de recherche déterminé visant à mieux comprendre l'entité.

Par exemple, si la vie est définie par la capacité de métaboliser *et* que l'on fait l'hypothèse qu'un virus est un être vivant, cela permet de rechercher si les virus, ou certains d'entre eux, seraient capables de métaboliser, ce qu'a fait d'Hérelle par exemple (il parlait alors plus précisément d' « assimilation » ; voir chapitre 2) ou de rechercher des signes d'une respiration virale, en mesurant, comme l'a tenté Jacques Jacob Bronfenbrenner dans les années 1920, le taux de consommation en oxygène et le rejet de dioxyde de carbone de suspensions virales (Bronfenbrenner 1926 ; Bronfenbrenner & Reichert 1926 ; voir également Summers 2014, p. 31).

Si, à l'inverse, on suppose que la vie est définie par la capacité de métaboliser mais qu'un bactériophage est considéré comme une enzyme cellulaire plutôt que comme un être vivant, alors, sur la base d'une définition de la vie relativement proche mais d'une hypothèse sur le bactériophage radicalement différente, on aboutira à un programme de recherche qui fut celui de Bordet par exemple.

Mais si, cette fois, on définit la vie comme étant associée essentiellement à la reproduction, et que l'on fait des virus les êtres vivants les plus simples ou en tout cas des entités qui permettent d'étudier la duplication des gènes à l'aide d'un modèle « simple », alors cela conduira à un programme de recherche qui pourrait être celui du groupe du phage. On pourrait illustrer cela également en partant de la vie définie

comme organisation (Lwoff par exemple) ou comme interactions dans le temps et dans l'espace entre des entités évoluant et luttant pour leur survie et leur environnement (Burnet par exemple).

Ces exemples, qui simplifient à l'extrême la démarche des scientifiques en l'articulant à une ou deux hypothèses (alors qu'en réalité un programme de recherche se construit sur un ensemble bien plus vaste d'hypothèses qui sont révisées, complétées ou modifiées dans le cours de la recherche), permettent néanmoins de montrer en quoi la définition de la vie – et donc la question « les virus sont-ils vivants ? » – a pu s'intégrer à un ensemble d'hypothèses formant un programme de recherche défini. Ainsi, il semble que tant que les virus n'étaient pas définis clairement, l'hypothèse de leur nature vivante ou non vivante (ou entre les deux bien sûr) faisait partie de la définition du programme de recherche, explicitement ou implicitement.

Cependant, une fois les virus clairement définis à partir de 1957, se demander s'ils sont vivants ou non pourrait ne plus avoir de rôle à jouer dans la définition des programmes de recherche. On peut ici reprendre l'exemple des classifications, qui montre qu'il était possible de mettre entre parenthèse ou de laisser de côté la question de la nature vivante ou non vivante des virus et en même temps de classer tous les virus de manière à la fois cohérente et utile pour les chercheurs. On peut également prendre l'exemple des travaux portant sur un groupe de virus en particulier, comme ceux ayant conduit à la caractérisation des virus de l'hépatite B, de l'hépatite A et enfin de l'hépatite C dans les années 1960 et 1970 (Chastel 1992, pp. 34-36). Dans le cadre de ces recherches, il ne semblait pas nécessaire de préciser le statut vivant ou non vivant des virus. L'essentiel était de pouvoir partir d'une définition des virus et d'un ensemble de techniques et de méthodes dont une grande partie avait été développée dans le cadre de la naissance de la biologie moléculaire. Selon cette première hypothèse, donc, définir la vie et statuer sur la nature des virus est à la fois fonction du contexte de recherche, en particulier de l'existence d'une définition précise des virus, et de l'objectif de recherche.

(2) On peut cependant faire une deuxième hypothèse, selon laquelle la définition de la vie et de la nature des virus auraient encore un rôle à jouer *même une fois le concept de virus établi et reconnu*. Cependant ce rôle serait différent et, dans une certaine mesure, moins visible. Étant donné que, comme on l'a montré, plusieurs chercheurs gardent des conceptions variées de la vie même après s'être mis d'accord sur une définition des virus, mais sans toutefois *exprimer systématiquement* cette définition de la vie, on peut supposer que la question « qu'est-ce que la vie ? » et donc celle de savoir si les virus sont vivants resteraient présentes « en fond », comme une hypothèse fondamentale qu'on ne remet plus en cause et qui, d'une certaine manière, oriente malgré tout la manière dont un chercheur ou un groupe de chercheurs choisit un domaine de recherche, la manière dont il établit des objectifs, des priorités, des hypothèses ou des dispositifs expérimentaux, ou encore la manière dont il interprète les résultats. La définition de la vie, et la manière de placer les virus dans ce cadre, conditionneraient ainsi en partie la façon dont les recherches seraient définies et réalisées.

L'un des exemples les plus frappants est sans doute celui de Burnet qui, en dépit de son accord sur le concept de virus, a toujours défendu l'importance d'étudier les virus d'un point de vue écologique. Autrement dit, la manière dont Burnet conçoit le vivant a continué, même après les années 1950, à façonner ses objectifs de recherche et les méthodes qui y étaient associées. Dans l'ouvrage co-écrit avec David Ogilvie White en 1972, les auteurs présentent dès le premier chapitre le « point de vue écologique », chapitre dans lequel ils notent une tendance au sein de la virologie et de la bactériologie à s'éloigner, du fait de la « fascination » pour la biologie moléculaire et de toutes ses implications, des aspects écologiques des maladies infectieuses (Burnet & White 1972, p. 4). Dans le chapitre 5 de cet ouvrage, consacré aux virus, les auteurs, après avoir présenté rapidement la définition et la classification modernes des virus, soulignent la différence entre leur approche des agents et maladies infectieux avec d'autres approches, en particulier l'approche « moderne » et moléculaire.

Notre thème, celui de l'histoire naturelle des maladies infectieuses et des agents, virus inclus, qui en sont responsables, n'est cependant pas profondément

concerné par la structure physique des virus ou par la manière dont ils se répliquent eux-mêmes à l'intérieur de la cellule hôte. Il est bon de se rappeler que la fièvre jaune [une maladie virale] a été éliminée de Cuba et de la Zone du Canal de Panama avant que l'on sache si c'était un virus ou une bactérie qui était responsable de la maladie. On peut admettre que cela était une situation exceptionnelle. (Burnet & White 1972, p. 57)

Ce qui nous intéresse ici n'est pas la manière dont les auteurs mettent à distance, dans une certaine mesure, l'approche moléculaire du vivant. Mais c'est bien plutôt la revendication d'un point de vue écologique sur les phénomènes du vivant, et l'importance de ce point de vue, non assimilable ou réductible à un autre. Même si la définition de la vie n'est en rien explicite dans ce texte, elle nous semble être suffisamment présente pour façonner les objectifs et méthodes de recherche.

À l'appui de cette deuxième hypothèse, on pourrait prendre un exemple totalement différent : celui de Max Delbrück. Comme nous l'avons montré, celui-ci est parti d'une approche de la vie essentiellement centrée sur la reproduction – bien que cette approche ait sans doute davantage été un outil méthodologique qu'une affirmation ontologique – et de l'idée que cette propriété essentielle du vivant pouvait être étudiée hors de la complexité cellulaire. Cette approche l'a conduit à établir, avec Emory Ellis puis au sein du groupe du phage, un certain objectif de recherche, un certain modèle (les bactériophages) et un certain nombre de techniques.

Cependant, dès la fin des années 1940, cette approche a été revue par Delbrück. Dans le texte qu'il a écrit en 1949 et qui a été intégré à l'ouvrage de 1966 en son honneur (Cairns et al. 1966), Delbrück présente une manière de concevoir le vivant qui est davantage centrée sur la cellule, conçue dans le cadre plus large de l'évolution. Partant de l'idée que le physicien cherche à expliquer les traits fondamentaux du vivant, s'ils existent, Delbrück certes définit toujours la tâche du physicien en biologie comme étant centrée sur l'élucidation des mécanismes de la duplication génétique et de l'hérédité (Delbrück 1966, pp. 12-13). Mais le cadre dans lequel cette recherche doit se faire est désormais celui de la cellule, qui devient le niveau de référence de l'étude des phénomènes vivants. À la question « quel est le niveau le plus élémentaire

auquel on peut [...] observer [la reproduction comprise comme phénomène élémentaire de la matière vivante] ? », Delbrück répond en 1949 : « la réponse à cette question est que le niveau cellulaire est le niveau le plus élémentaire » (Delbrück 1966, p. 13).

Delbrück exprime ici de manière explicite un changement dans la manière de concevoir et d'appréhender la vie. Ce changement, qui pourrait aussi ne pas être toujours explicité par les chercheurs, entraîne une modification importante dans la manière d'étudier les bactériophages, la répllication de ceux-ci étant à comprendre dans le cadre cellulaire. Encore une fois, il semble qu'une certaine manière de concevoir le vivant soit à l'œuvre dans la définition des objectifs et méthodes de recherche.

Les hypothèses (1) et (2) sont bien différentes, car l'une suppose que la définition de la vie et le fait de statuer sur la nature vivante ou non vivante des virus ne sont importants et utiles à la recherche scientifique que dans certains contextes, notamment en l'absence d'une définition claire et précise des virus, alors que la seconde hypothèse fait de la définition de la vie et du statut des virus un présupposé implicite de toute recherche. Il est délicat de trancher entre ces deux hypothèses. Pourtant, la seconde nous paraît plus probable car il semble logique de supposer qu'une certaine manière de concevoir la vie, et de placer les virus dans le ou hors du monde vivant accompagnent toute recherche biologique sur les virus. Ce point sera discuté plus longuement dans le chapitre 6 de cette thèse.

Deux dernières remarques sur le statut épistémologique de la définition de la vie peuvent néanmoins être faites.

D'une part, étant donné la persistance de la question « qu'est-ce que la vie ? » et l'absence de résolution du problème de la nature vivante ou non vivante des virus, on peut se demander quel genre de réponse la question « qu'est-ce que la vie ? » appelle. Peut-on y répondre comme à une question empirique, par un ensemble d'expériences ? Ou est-ce plutôt une affaire de convention ? Ou encore, la vie n'est-elle pas davantage à comprendre comme un concept flou, dont la définition ne peut être fixée une fois

pour toutes, que ce soit par l'expérience ou par convention ? Ici encore, le chapitre 6 apportera un certain nombre d'arguments. Mais l'étude de la manière dont la question de la définition de la vie est intervenue dans les recherches sur les virus jusqu'aux années 1970 permet de montrer qu'il ne semble ni s'agir d'une affaire de convention, ni d'une question d'ordre purement empirique – au sens où une certaine hypothèse sur ce qu'est la vie pourrait être corroborée par un ensemble d'expériences.

La définition de la vie semble davantage avoir le statut d'une hypothèse de travail, implicite ou explicite, présentée ou non comme une affirmation ontologique. En d'autres termes, la question « qu'est-ce que la vie ? » et la réponse, parfois modifiée dans le cours des recherches, qu'on lui donnerait, seraient davantage un guide pour les recherches qu'une question à résoudre. Prise en elle-même, la réponse à la question « qu'est-ce que la vie ? » n'est peut-être en effet, comme le soulignait Lwoff en 1957, « que » une question de définition. Mais prise dans le contexte général des recherches sur les virus, et en particulier des différents programmes de recherche que nous avons présentés, une définition de la vie n'est pas simplement une question de « goût. » Elle est un cadre qui participe à la définition des objectifs, qui permet de définir certains problèmes et d'en éliminer d'autres.

D'autre part, l'existence d'une diversité d'approches du vivant au sein des recherches sur les virus, avant mais aussi après les années 1950, conduit se demander si la question « qu'est-ce que la vie ? » appelle une réponse définitive et unique, autrement dit s'il existe « une bonne définition » de la vie. Lorsqu'on examine la manière dont l'approche du vivant adoptée par les chercheurs travaillant sur les virus a contribué à façonner leurs recherches, cela semble indiquer qu'un pluralisme dans la définition de la vie était peut-être nécessaire. Et dans une certaine mesure, différentes approches du vivant peuvent même être complémentaires, en dépit de leurs différences et oppositions intrinsèques. Appréhender la vie d'un point de vue écologique et évolutionnaire, organisationnel, cellulaire ou « moléculaire », a conduit les chercheurs à mettre l'accent sur certains problèmes, à privilégier certains concepts et certaines manières de présenter leurs recherches, et à valoriser l'usage de certaines méthodes et techniques. Cette diversité d'approches semble essentielle pour que

différents aspects d'un même phénomène puissent faire l'objet de recherches approfondies, qui seront comparées voire mises en concurrence les unes avec les autres. On pourrait alors rappeler l'idée défendue par l'historienne Lily Kay, idée selon laquelle il existe des réalités biologiques multiples auxquelles correspondent différentes approches. La diversité d'approches de « la vie » fait peut-être écho à une pluralité de réalités associées au vivant.

Mais même sans postuler qu'il existe, au niveau ontologique, plusieurs réalités biologiques, il semble que le pluralisme de définitions de la vie, dans les recherches sur les virus en particulier, est essentiel d'un point de vue méthodologique – que ce pluralisme soit, ou non, fondé ontologiquement. Autrement dit, le plus important n'est peut être pas de savoir quelle définition de la vie est, parmi celles qui ont été défendues par les virologistes, celle qui est la plus objective, la plus « vraie », mais de savoir *comment se construit collectivement une certaine objectivité scientifique sur la vie*. Et nous pensons, en rejoignant ici notamment Karl Popper, que cette objectivité ne peut se construire que dans la confrontation de différentes approches.

Ce qu'on peut appeler objectivité scientifique repose uniquement et exclusivement sur la tradition critique qui, en dépit des résistances, rend souvent possible la critique d'un dogme qui prévaut. Autrement dit, l'objectivité de la science n'est pas une question d'individu, intéressant les hommes de science pris à part, mais une question sociale qui résulte de leur critique mutuelle, de la division du travail amicale-hostile entre scientifiques, de leur collaboration autant que de leur rivalité. (Popper 1979, pp. 82-83)

La question de la nature vivante ou non des virus est ainsi bien mise en retrait à partir de la fin des années 1950, mais cette mise en retrait ne signifie pas que cette question, et celle, plus générale, de la définition de la vie, ne persistent pas de manière implicite au sein des recherches sur les virus. Cependant, il est vrai, comme le notait Andrewes en 1953, que cette question a pu apparaître distante, incertaine et déconnectée des enjeux pratiques et thérapeutiques de la recherche virologique.

CONCLUSION DE CHAPITRE

En 1950 la nature du virus n'était plus un mystère. On savait que les virus étaient des macromolécules, des unités génétiques, des parasites dépendant de leurs hôtes pour leur métabolisme et leur reproduction. Mais quelque chose de drôle a eu lieu sur le chemin menant à ce savoir. Les virus qui ont principalement formé ce portrait émergent n'étaient pas les plus dangereux pathogènes, mais ces exemples qui, quoiqu'inoffensifs pour l'homme, faisaient de bons sujets de laboratoire. Les chercheurs ont construit une connaissance générale des virus sur la base d'un petit nombre [de virus] qui, pour des raisons de précédent historique ou de robustesse biologique, étaient intensément étudiés comme représentatifs du reste [des virus]. (Creager 2002, p. 1)

Ce chapitre a montré comment s'est construit un concept de virus en partant essentiellement des travaux de Lwoff et de ses collègues sur les bactériophages et le phénomène de la lysogénie. Cette étude nous a permis notamment d'analyser la conception que Lwoff se faisait du vivant et de l'organisme, et la distance existant entre cette conception et une vision « moléculaire » du vivant, au sens d'une vision centrée sur les macromolécules du vivant. Dans le cas de Lwoff, on ne peut pas dire qu'une vision moléculaire du vivant se soit *substituée* aux conceptions du vivant et de l'organisme qu'il avait dès les années 1930. Lwoff semble bien plutôt avoir *intégré* le vocabulaire, les techniques, les expériences qu'on associe à ce qu'on appellera ensuite la biologie moléculaire, mais il n'a pas fondamentalement changé sa conception de la vie, qu'il lie à l'organisme, ce qu'il appellera ensuite « l'ordre » biologique.

Ce constat ne s'applique d'ailleurs pas uniquement à Lwoff. D'autres biologistes, tels Stanley ou Burnet par exemple, ont *intégré* d'une certaine manière la biologie moléculaire – avec méfiance dans le cas de Burnet – à leurs conceptions du vivant et de l'organisme. On peut rappeler l'exemple de Burnet, dont la conception de l'organisme a certes probablement évolué, mais qui conserve avec force une vision écologique et évolutionnaire du vivant – tout en intégrant, parfois avec une certaine

amertume – le vocabulaire et les développements théoriques et expérimentaux de la biologie moléculaire (Burnet 1966 ; Burnet & White 1972, p. 5).

Après 1960, la recherche sur les virus se dirigea de plus en plus vers le règne de la biologie moléculaire ; les interactions des virus bactériens avec leurs hôtes ont amplement contribué à ce qui était fondamental à la nouvelle approche. Il n'est pas trop de dire que l'étude liée des bactéries et de leurs virus était responsable de la plus grande réussite de la biologie théorique – la compréhension de la synthèse protéique comme le lien central entre génétique et biochimie. La fascination pour la biologie moléculaire et ses implications à tous les niveaux de la biologie a persisté, et, parmi les bactériologistes et les virologistes, il y a eu un éloignement de ce qu'on pourrait appeler les aspects écologiques des maladies infectieuses. (Burnet & White 1972, p. 5)

En raison d'une telle intégration de la biologie moléculaire à des visions du vivant préexistantes, celle-ci est peut-être à concevoir avant tout comme un outil, et non une théorie. Mais quel que soit le statut qu'on lui confère, elle a sans aucun doute eu une incidence importante sur la manière dont les virus pouvaient être conçus. Que ce soit par les expériences menées au sein du Groupe du Phage, cherchant à comprendre la reproduction du phage par une approche à distance, statistique, associée progressivement au microscope électronique ou à des méthodes chimiques pour « ouvrir » la bactérie à divers stades après infection par le bactériophage, ou au sein du groupe de recherche à l'Institut Pasteur, sous la direction de Lwoff, où étaient associées une approche statistique d'une population de bactéries et l'étude d'une bactérie individuelle, les bactériophages ont été progressivement construits comme des entités complexes – plus complexes que le pensait Delbrück à la fin des années 1930.

Le concept de virus qui résulte des travaux de Lwoff sur les entités douées de continuité génétique et sur la lysogénie notamment, ainsi que des travaux d'autres chercheurs ayant informé les études et réflexions de Lwoff – notamment les travaux d'autres chercheurs sur la lysogénie, tels les Wollman ou Burnet, mais aussi les travaux portant sur les virus de plantes (en particulier le virus de la mosaïque du tabac) et des

virus d'animaux (en particulier les virus de la grippe, de la poliomyélite ou de la vaccine) – n'est pas non plus « moléculaire » en un sens réductionniste ou strict. Sa base (l'acide nucléique) peut être considérée comme moléculaire, mais non l'ensemble de sa définition.

L'objectif était principalement de répondre à la question suivante : *le concept de virus, tel qu'il a été formulé par André Lwoff et diffusé ensuite au sein de la communauté des biologistes, met-il fin aux différentes controverses ayant animé la recherche sur les virus depuis leur découverte ?*

Ce concept a eu un impact considérable sur la séparation des virus d'avec le groupe des microorganismes. Pourtant, elle ne résout pas certaines questions portant sur la nature des virus et leurs liens avec le monde vivant, telles les questions de la nature vivante des virus, celle de leur origine et de leurs liens évolutifs avec le reste du monde vivant. Le concept moderne de virus laisse donc ces questions ouvertes au débat. Bien que Lwoff lui-même prenne position, le concept qu'il a formulé n'est pas, en lui-même, une réponse à ces questions.

CHAPITRE 6. POURQUOI UNE « NOUVELLE » CONTROVERSE SUR LA PLACE DES VIRUS DANS LE MONDE VIVANT AU 21^E SIECLE ?

INTRODUCTION DE CHAPITRE

Ce chapitre part du constat que certaines questions relatives à la place des virus dans le monde vivant sont débattues actuellement, c'est-à-dire dans un contexte où il semble à première vue y avoir un accord sur l'existence d'une catégorie « virus » bien distincte d'autres catégories comme celles des bactéries par exemple. Autrement dit, la place des virus dans le monde vivant fait aujourd'hui – essentiellement depuis les années 1990 comme nous le montrerons – l'objet d'une controverse comme ce fut le cas dans le premier 20^e siècle, alors même que, contrairement à ce qui était le cas dans le premier 20^e siècle, les biologistes semblent de manière générale s'être mis d'accord, depuis les années 1960, sur une certaine définition des virus (voir le chapitre 5). D'où le titre de ce chapitre : pourquoi une « nouvelle » controverse sur la place des virus dans le monde vivant au 21^e siècle, et cette controverse est-elle bien « nouvelle » ?

Avant tout, il est nécessaire de préciser à quoi nous faisons référence lorsque nous parlons de « la controverse actuelle sur la place des virus dans le monde vivant ». Dans un chapitre d'un ouvrage collectif consacré à la philosophie de la biologie paru en 2013, où Michael J. Duncan, Pierrick Bourrat, Jennifer DeBerardinis et Maureen O'Malley présentent les raisons pour lesquelles il est important que les philosophes de la biologie prennent en compte les microbes (et donc la microbiologie) et non seulement les macrobes (et donc la biologie des organismes multicellulaires), une section écrite par Jennifer DeBerardinis est consacrée aux « Conceptions de la vie associées à l'acte de classer les virus comme des entités vivantes ». Dans cette section, l'auteure étudie la confusion entre définitions essentialistes ou « naturelles » et définitions heuristiques

de la vie dans « ce qu'on appelle communément le "débat sur les virus" » (Duncan et al. 2013, p. 377).¹ Une définition naturelle est une définition censée refléter la réalité et correspondre à une catégorie qui existe bien dans la nature, alors qu'une définition est dite ici heuristique si elle est une manière pratique et utile de découper la réalité en vue de l'étudier, sans prétendre refléter des catégories naturelles. Voilà comment l'auteure caractérise de manière générale ce débat sur les virus.

Certains microbes remettent en question les notions que le sens commun peut avoir du vivant et du non-vivant. En effet, savoir si un virus est vivant est resté une question déconcertante depuis leur découverte il y a plus d'un siècle, et les preuves scientifiques accumulées depuis n'ont fait que compliquer la chose. Encore plus dramatique, quoique moins évident, est le fait que ce qu'on appelle communément le « débat sur les virus » a compliqué l'objectif même de définir la vie. La manière dont scientifiques et philosophes s'engagent dans des discussions sur le statut vivant des virus reflète des manières diverses de répondre à la question « qu'est-ce que la vie ? ». Les réponses sont données soit comme une mise à jour d'un type naturel, soit comme la création d'une heuristique utile à la catégorisation d'entités biologiques. (Duncan et al. 2013, p. 377)

Au-delà de la thèse de l'auteure que nous discuterons dans ce chapitre, soit l'idée qu'il existe une confusion entre deux manières de définir la vie (comme un type naturel préexistant à toute enquête ou comme une catégorie heuristique utile formée par l'enquête elle-même), ce qui nous intéresse ici est la manière dont DeBerardinis définit le débat sur les virus. Selon elle, ce débat consiste essentiellement à savoir si les virus sont vivants ou non, s'ils peuvent être définis comme des êtres vivants.

Or cette question et le débat qui y est associé nous semblent n'être qu'une partie d'un ensemble plus vaste de débats sur les virus et leur place dans le monde vivant, où d'autres questions sont discutées, telles « les virus sont-ils des organismes ? », « faut-il

¹ L'expression anglaise « *the so-called "virus debate"* » est non seulement plus concise, mais elle est aussi riche d'une ambiguïté qu'il est difficile de rendre en français. En effet, « *so-called* » peut être relativement neutre lorsqu'il a le sens de « communément appelé », mais il peut aussi être porteur d'un jugement péjoratif lorsqu'il prend le sens de « soi-disant ». Nous avons préféré le sens le plus neutre, mais la section écrite par DeBerardinis n'exclut pas que l'auteure ait fait le choix de l'expression « *so-called* » pour son ambiguïté.

inclure les virus, ou du moins certains d'entre eux, dans l'arbre du vivant ? », ou encore « d'où viennent les virus, et ont-ils pu jouer un rôle dans les origines de la vie ? ». C'est en raison de l'existence de plusieurs débats, liés entre eux comme nous le montrerons, que nous avons choisi comme objet d'étude « la controverse sur la place des virus dans le monde vivant », controverse au sein de laquelle plusieurs problèmes coexistent et sont liés, tout en ayant chacun leur individualité. Cette intrication de plusieurs problèmes nous a conduit à choisir le terme de « controverse » plutôt que celui de débat, car l'intrication de plusieurs problèmes et la nécessité de les « individuer » ont pu être décrites comme un trait constitutif des controverses scientifiques (Engelhardt & Caplan 1987, p. 4). Nous réserverons donc ici le terme « débat » aux discussions autour d'un problème déterminé, et le terme « controverse » aux discussions portant sur un ensemble de problèmes liés entre eux.

Une remarque méthodologique concernant l'étude d'une controverse scientifique doit être faite. La littérature sur les controverses scientifiques et les méthodes pour les étudier est très vaste.² Notre objectif n'est pas d'entrer dans le détail des débats méthodologiques, tel le débat sur le poids respectif qu'il faudrait accorder, lorsque l'on reconstruit une controverse, aux *facteurs internes* à la recherche scientifique (recherche de la vérité, méthodes de preuves acceptées par exemple) et aux *facteurs externes* à celle-ci (intérêts personnels, financement, institutions, etc.). Simplement, nous accorderons ici, en tant que philosophe et non sociologue des sciences, une

² On pourra par exemple consulter les études faites sur les controverses scientifiques dans l'ouvrage de Engelhardt et Caplan (1987), et en particulier le chapitre de McMullin sur les manières dont les controverses scientifiques peuvent se terminer, ou celui dirigé par Dominique Raynaud (2003) sur la sociologie des controverses scientifiques. L'ouvrage de Michel Callon, Pierre Lascombes et Yannick Barthe (2001) quant à lui souligne le fait qu'une controverse ne peut être simplement vue comme une dispute objective faite par des acteurs désintéressés (voir également Scott et al. 1990), tout en insistant sur la productivité d'une controverse scientifique, qui ne saurait non plus être réduite à un conflit d'intérêts. L'ouvrage dirigé par Patrick Schmoll montre quant à lui l'importance d'étudier la possible dissymétrie au sein des controverses scientifiques, les différents acteurs ne bénéficiant pas forcément tous d'un même accès à la parole par exemple (Schmoll 2008). Je remercie Pierre-Olivier Méthot de m'avoir également recommandé un certain nombre d'études sur les controverses scientifiques dans le champ biomédical, et notamment les études de Bruno Latour sur la controverse entre Pasteur et Pouchet (Latour 1989), de Olga Amsterdamska sur les discussions entre 1900 et 1940 sur le rôle de la variation microbienne dans la naissance, disparition et réapparition des épidémies (Amsterdamska 2004), ou encore de Joan Fujimura et Danny Chou sur la controverse sur les causes du syndrome de l'immunodéficience acquise (Fujimura & Chou 1994).

attention particulière non seulement à la manière dont les chercheurs argumentent et prouvent leurs idées, mais aussi à leurs présupposés, à la façon dont ils qualifient une hypothèse d'acceptable ou de fantaisiste, ou une question de pertinente ou non. Ce faisant, nous sommes cependant entièrement d'accord avec l'approche sociologique des sciences pour reconnaître que les chercheurs ne sont pas de simples agents rationnels en quête de savoir et de vérité, dont les idées seraient imperméables au contexte personnel, social et politique qui les entoure. Une prise de position au sein d'une controverse peut donc en principe résulter d'une conjonction de facteurs internes et externes, et peut par exemple être fondée sur l'existence de preuves objectives *et* sur le sentiment subjectif – résultant de la formation suivie ou du contexte de recherche – que cette position est la plus féconde.³

Après avoir précisé notre objet, « la controverse actuelle sur la place des virus dans le monde vivant », et notre méthode, nous pouvons préciser le problème auquel est consacré ce chapitre. Notre problème consiste à répondre à deux questions.

1) Comment expliquer l'existence de la controverse actuelle, étant donné que les chercheurs partent à première vue d'une même définition des virus, ou tout au moins de l'idée que les virus ne sont pas semblables aux bactéries et autres microorganismes ? Cette question nous conduira à examiner les sources historiques ainsi que les raisons philosophiques et scientifiques permettant d'expliquer les désaccords actuels entre les chercheurs.

2) Cette controverse est-elle « nouvelle » ou n'est-elle qu'une répétition, un écho des débats ayant eu lieu dans le premier 20^e siècle ?

Ces deux questions seront traitées conjointement dans l'ensemble du chapitre. Leur examen nous permettra de répondre à une dernière question, qui ne concerne

³ Sur le travail de l'épistémologue ou philosophe des sciences et son attention portée essentiellement aux « relations internes » tissées entre les énoncés scientifiques (qui concernent le contenu de la connaissance scientifique) et non aux « relations externes » (qui ne concernent pas le contenu de la connaissance), par différence avec le travail du sociologue des sciences qui étudie les deux types de relations, voir notamment Reichenbach (2004 [1938], pp. 304-305).

d'ailleurs pas que la controverse actuelle, question que nous traiterons en partie dans ce chapitre mais également dans la conclusion générale de cette thèse.

3) Les questions qui ont fait ou font débat (celles de la nature vivante ou non des virus, de leur statut d'organisme, de leurs origines et de leurs rôles dans les origines de la vie, ou encore celle de leur classification au sein ou hors de l'arbre du vivant) sont-elles purement « spéculatives » ?

« Spéculatif » peut prendre deux sens différents, comme nous le montrerons précisément dans la conclusion générale de la thèse – soit pour désigner une hypothèse ou une question qui a peu de chances de trouver une réponse ou d'être testée expérimentalement, soit pour désigner une question ou hypothèse qui n'aurait aucun impact concret sur la recherche scientifique. Sans y répondre lui-même, ce chapitre analyse la controverse actuelle dans le but de déterminer, en conclusion, si les questions qui y sont discutées sont « spéculatives », dans les deux sens donnés ci-dessus.

Ce chapitre soutient différentes thèses en réponse aux questions énoncées ci-dessus, soit la question de la nouveauté de la controverse actuelle, et la question des sources et raisons des désaccords entre chercheurs.

Notre objectif sera d'abord de montrer que la controverse actuelle ne peut être décrite comme une simple répétition des débats ayant eu lieu dans le premier 20^e siècle. La controverse actuelle est *située*, elle naît des changements qu'a connus et connaît encore la recherche biologique et philosophique depuis les années 1990 notamment. Ces changements incluent le développement de la génomique et la postgénomique⁴, mais aussi la découverte de virus « géants », l'importance des

⁴ La génomique est loin de se réduire à l'étude des « génomes », ce qui constituerait à première vue sa spécificité par rapport à la « génétique » qui serait définie comme l'étude de gènes individuels et non de génomes entiers. En effet, la génomique a, comme l'a montré notamment Evelyn Fox Keller (2012 & 2014), transformé le concept même de génome, longtemps compris comme un répertoire de gènes dont l'action causale aurait pu expliquer la « vie » globale de l'organisme (son fonctionnement, son développement, son organisation, etc.). La génomique conduit au contraire à concevoir le génome comme « réactif » et non plus (seulement) « actif », c'est-à-dire à concevoir la vie comme le résultat d'un ensemble complexe d'interactions au sein du génome et avec son environnement. La causalité

travaux sur les origines de la vie, sur l'exobiologie et sur la vie artificielle (en particulier la biologie de synthèse), ou encore la reconnaissance de l'importance des symbioses dans le monde vivant.

La « nouveauté » de la controverse actuelle, nouveauté du point de vue des données utilisées et, dans une certaine mesure, du point de vue des perspectives qui sont adoptées, n'empêche pas cependant l'existence d'un certain nombre de similarités entre les débats du premier 20^e siècle et la controverse présente. En effet il existe un certain nombre de questions similaires, notamment celles portant sur le statut vivant ou non vivant des virus, et sur leurs origines et leurs rôles dans les origines de la vie. Ces similarités sont tout aussi essentielles que les différences, puisqu'elles indiquent l'existence, à certaines époques peut-être plus qu'à d'autres, de questions parfois qualifiées de « spéculatives », « philosophiques » ou « métaphysiques » au sein de la recherche biologique. Cependant, la présence de questions similaires n'implique pas que ces questions soient examinées de manière similaire et elle n'empêche en rien que d'autres questions viennent s'y ajouter. Nous montrerons ainsi qu'au moins une question est proprement « nouvelle » dans la controverse actuelle.

n'est donc plus essentiellement descendante (des gènes aux protéines et à la « vie » de l'organisme), mais complexe, impliquant un système où interviennent les gènes mais aussi les séquences non codantes, les protéines, les facteurs intra- et extracellulaires. En d'autres termes, même si on considère généralement que la génomique naît avec le premier grand projet de séquençage d'un génome (Human Genome Project) conçu dans les années 1980 et abouti en 2003 (Guttinger & Dupré 2016 ; ce qui ne correspond pas à la date du premier génome séquencé, celui d'un bactériophage en 1977), les séquençages d'ADN ne sont qu'une partie d'un tout – ce qui a conduit certains chercheurs à parler de « postgénomique » (Richardson & Stevens 2015). Bien que la génomique puisse être dans une certaine mesure qualifiée d'approche réductionniste, les résultats ou applications qu'elle trouve ne le sont pas forcément (Guttinger & Dupré 2016), applications allant de la médecine de précision ou médecine individualisée à l'analyse comparative des génomes pour reconstruire l'histoire évolutive, en passant par la métagénomique par exemple. Dans le cadre de la controverse sur la place des virus dans le monde vivant, nous reviendrons en particulier sur la génomique comparée et sur la métagénomique. Cette dernière est une « génomique environnementale » ou « génomique des communautés », qui analyse des génomes de communautés microbiennes à partir d'échantillons environnementaux mais aussi à l'intérieur des organismes. C'est dans ce cadre qu'on parle du « microbiome » ou du « virome », pour désigner l'ensemble des microbes ou virus présents au sein d'un environnement donné (Guttinger & Dupré 2016, Dupré & O'Malley 2007, Edwards & Rohwer 2005, O'Malley & Dupré 2005).

Notre objectif sera donc non seulement de montrer en quoi la controverse actuelle se distingue de l'ancienne, mais également pourquoi elle a lieu actuellement et pourquoi certaines questions *reviennent*.

Mais nous chercherons également à montrer que les désaccords entre chercheurs ont des causes variées, qu'on ne saurait réduire à des différences de formation. Nous essaierons ainsi de montrer que les désaccords peuvent provenir de différentes manières de concevoir et d'utiliser une définition, d'interpréter les données ou d'extrapoler à partir des données disponibles, mais aussi de différentes manières d'évaluer la pertinence d'une hypothèse ou encore de la façon dont certains problèmes sont considérés comme étant ou non liés entre eux. Dans certains cas en particulier, nous montrerons que les hypothèses ou positions défendues par les chercheurs ne sauraient se réduire à une simple déduction à partir d'un ensemble de données disponibles : à partir d'un même ensemble de données, les chercheurs semblent parfois « décider » en faveur d'une hypothèse plutôt qu'une autre. Nous tenterons d'expliquer sur quoi reposent de telles décisions.⁵

⁵ La présence de « décisions » au sein de l'activité scientifique a été soulignée notamment par Hans Reichenbach, qui remarque que la méthode scientifique n'est pas toujours dictée par le « principe de validité ». Autrement dit, les scientifiques peuvent accorder de la valeur à certaines hypothèses ou certains éléments de la connaissance sans être toujours guidés par l'idée de vérité ou de validité : ce n'est pas toujours parce qu'un élément apparaît vrai ou une hypothèse vraisemblable qu'elle va être adoptée. Parfois en effet, le raisonnement scientifique n'est pas constitué que de déductions mais reflète de véritables « décisions volontaires », qui peuvent soit être des « conventions » (un choix entre des conceptions équivalentes, comme une convention de mesure par exemple) soit être des « bifurcations volontaires » (un choix entre des conceptions qui ne sont pas équivalentes). Par exemple, décider du but de la science aboutit à des bifurcations volontaires, car selon la décision prise, la pratique scientifique ne sera pas la même. Reichenbach montre également que la limitation d'un concept, de son sens et de son applicabilité, peut être une convention ou une bifurcation, et qu'il est important de déterminer, face à un concept, si différentes limitations conduisent à des systèmes équivalents (convention) ou à des systèmes incompatibles ou du moins non équivalents (bifurcation). Selon le cas, les débats autour de la délimitation d'un concept n'ont pas du tout les mêmes enjeux (Reichenbach 2004 [1938]).

Plan du chapitre

6.1. La controverse actuelle sur la place des virus dans le monde vivant : individuation et intrication de plusieurs problèmes

6.1.1. Aspect général de la controverse

6.1.1.1. Une « renaissance » depuis les années 1990 : analyse bibliométrique

6.1.1.2. La controverse actuelle à travers quelques ouvrages généraux et manuels

6.1.2. La « place » des virus dans le monde vivant aujourd'hui : l'intrication de problèmes de définition, de classification et de rôles

6.2. Nature et définition des virus : Les virus sont-ils vivants ? Sont-ils des organismes ? Comment définir les virus ?

6.2.1. Les virus ne sont pas vivants et ils ne sont pas des organismes

6.2.1.1. Absence de métabolisme et d'autonomie fonctionnelle : la position « orthodoxe » sur les virus comme parasites génétiques non vivants

6.2.1.2. Les définitions de « vie » et d'« organisme » de van Regenmortel : une confusion entre définitions naturelles et définitions heuristiques ?

6.2.1.3. Moreira et López-García : les virus « sont évolués » par les cellules et n'ont pas de vie propre

6.2.2. Les virus sont des organismes vivants

6.2.2.1. Claudiu Bandea : les virus comme « organismes moléculaires »

6.2.2.2. Patrick Forterre : les virus comme « organismes codant pour des virions » et le concept de « cellule virale »

6.2.3. La « nature » (vivante, d'organisme) des virus : les sources des désaccords

6.2.3.1. Qu'est-ce qu'un virus ? Le problème de l'individualité biologique

6.2.3.2. Quelle autonomie pour les virus ?

6.3. Place et rôles des virus dans les origines et l'évolution du vivant : le problème de l'intégration des virus à l'histoire évolutive du (reste du) monde vivant

6.3.1. Le problème de l'intégration des virus dans les représentations de l'histoire évolutive du vivant : définition et extension du concept d'« arbre du vivant »

6.3.1.1. La systématique microbienne à l'épreuve de la postgénomique : un « changement de paradigme » en microbiologie évolutionnaire ?

6.3.1.2. Réseaux et ontologie : est-il nécessaire de statuer sur la nature (vivante ou d'organisme) des virus pour les inclure dans des représentations réticulées de l'évolution ?

6.3.1.3. Les virus géants et leur impact en virologie : peut-on parler d'un quatrième domaine du vivant ?

6.3.2. Virus et origines de la vie : comment les virus pourraient-ils être apparus avant les cellules s'ils en dépendent ?

6.3.2.1. Une approche structurale pour comprendre la virosphère, ses origines et son importance dans les débuts de la vie cellulaire

6.3.2.2. Génomique comparative et approche virocentrique des origines de la vie

6.3.2.3. D'où viennent les désaccords sur les rôles des virus dans les origines de la vie ?

6.1. LA CONTROVERSE ACTUELLE SUR LA PLACE DES VIRUS DANS LE MONDE VIVANT : INDIVIDUATION ET INTRICATION DE PLUSIEURS PROBLEMES

La présentation et l'analyse d'une controverse supposent une part de reconstruction, reconstruction qui ne saurait cependant être arbitraire ou purement subjective. Nous avons choisi ici de parler d'*une* controverse sur la *place* des virus dans le monde vivant alors même qu'il semble y avoir non pas « une » controverse, mais plusieurs, et que les discussions actuelles sur les virus ne sont pas toujours formulées en termes de « place » des virus dans le monde vivant. En effet, ces discussions, comme nous le montrerons, sont davantage formulées en termes de possibilité de définir les virus comme des « organismes », ou comme « vivants ». Elles posent également parfois le problème de la classification des virus au sein de l'arbre du vivant ou plus généralement le problème des représentations de relations évolutives (par un arbre ou par des réseaux, par exemple). Enfin, elles soulèvent aussi le problème de l'origine des virus et de leurs rôles possibles dans les origines de la vie, ou encore de leurs rôles dans l'évolution et l'écologie du monde vivant.

En dépit de cette diversité de problèmes, le choix de regrouper cet ensemble de problèmes afin de les analyser comme étant *une* controverse n'est ni arbitraire, ni purement subjectif, et ce pour deux raisons. D'une part, chaque problème mentionné ci-dessus peut être analysé comme étant une manière de questionner la *place* des virus dans le monde vivant, le terme « place » pouvant renvoyer à une question de « statut » ou de « définition » (vivant ? organisme ?), à une question d'« appartenance » (classification) ou encore à une question de « rôle » (dans les origines, l'évolution et l'écologie du monde vivant). Le terme « place » enveloppe donc les différents types de problèmes discutés au sein de la controverse étudiée ici. D'autre part, nous montrerons que ces différents problèmes sont très souvent *liés* au sein des discussions sur les virus. Cette section a notamment pour objectif de bien individualiser chaque problème, mais en montrant à chaque fois les liens (notamment

ceux faits par les acteurs de la controverse eux-mêmes) entre un problème donné et les autres.

Une dernière remarque doit encore être faite concernant la reconstruction de la controverse présentée ici. Cette reconstruction se heurte à la difficulté qui naît de toute tentative d'analyser le présent et d'en faire l'histoire. La controverse dont nous étudions ici la structure et le développement depuis les années 1990 jusqu'à aujourd'hui, est un objet aux contours relativement indéfinis puisqu'elle n'est pas terminée. Elle n'est ni « close », ce qui supposerait que les questions soient laissées en suspens sans accord clair et tranché, ni « résolue », ce qui supposerait qu'une réponse consensuelle soit apportée aux questions (McMullin 1987). En outre, ses débuts sont eux-mêmes difficiles à dater précisément étant donné que les débats sur la place des virus dans le monde vivant dans le premier 20^e siècle n'ont pour la plupart pas été « résolus » mais simplement laissés en suspens pendant le second 20^e siècle (voir le chapitre 5 de cette thèse). Pour des raisons que nous exposerons dans cette section, nous avons choisi d'étudier la controverse actuelle en partant des années 1990. Quant au fait que cette controverse est toujours « en cours », cela implique que les idées défendues par les acteurs de la controverse sont susceptibles d'évoluer encore. En outre, faire l'histoire d'une controverse actuelle, c'est courir le risque de l'analyser presque entièrement à travers les yeux des acteurs de cette controverse, et surtout les plus « visibles »⁶ d'entre eux, sans posséder le recul que procurent des analyses historiques du contexte général.

⁶ « Visibles » renvoie ici essentiellement au *nombre* et au *type* de publications orales (conférences) ou écrites (articles), pour une durée donnée, faites par une chercheuse ou un chercheur donné(e) sur les problèmes qui nous intéressent ici. Par « type » de publications, nous entendons les revues dans lesquelles sont faites les publications, et le format de la publication (livre, revue de livre ou d'article, article dans une rubrique type « Opinion », article de recherche, etc.). Au biais qui peut naître des différences de « visibilité » entre différents chercheurs ou groupes de chercheurs, il faut ajouter le risque que comporte l'analyse des témoignages oraux ou plus largement des reconstructions que les chercheurs font eux-mêmes de leurs recherches, ces reconstructions n'étant pas forcément toujours parfaitement objectives, comme le note le biologiste et historien de la biologie Michel Morange, rappelant les travaux de Dominique Pestre sur les témoignages oraux. « Ces récits obéissent souvent, consciemment ou inconsciemment, plus à des soucis stratégiques qu'à un désir de vérité historique » (Morange 2003, p. 9 ; Pestre 1989, pp. 9-12). Reichenbach notait également que « même sous leur forme écrite, les présentations scientifiques ne correspondent pas toujours aux exigences de la logique,

La reconstruction faite ici tente de ne pas se limiter à l'examen de quelques acteurs occupant le devant de la scène de la controverse et de leurs publications ou récits oraux, telles les conférences ou les interviews. Sans prétendre à l'exhaustivité, notre étude a cherché à confronter les écrits et dits des acteurs les plus visibles à d'autres sources, qu'il s'agisse d'autres acteurs de la controverse ou de manuels (avec la réserve que certains d'entre eux sont écrits par les acteurs les plus visibles de la controverse). À la variété des sources, nous avons choisi d'ajouter la variété des méthodes. L'analyse des documents en relation directe avec la controverse est ainsi complétée par une analyse du contexte général de l'évolution de la recherche en biologie et en philosophie de la biologie depuis les années 1990. Enfin, des outils empruntés à la sociologie, notamment une analyse bibliométrique, ont également été utilisés, pour donner une estimation de l'ampleur de la controverse au sein d'une communauté scientifique prise comme exemple. Ces outils ont leurs limites (risque de surinterprétation des données statistiques ou risque de biais statistique par exemple), mais ils permettent néanmoins d'esquisser une analyse quantitative et statistique de la controverse, qui peut pondérer ou renforcer l'analyse qualitative des sources.

6.1.1. Aspect général de la controverse

Comme l'a montré le chapitre 5, les questions portant sur la nature vivante ou non vivante des virus, ou celles portant sur leurs origines et leurs possibles rôles dans les origines de la vie, n'ont pas été résolues suite à la mise en place « officielle » de la virologie et à l'acceptation, de manière générale, d'une définition des virus souvent proche de celle donnée par André Lwoff en 1957. Pourtant, ces questions semblent bien avoir connu un relatif retrait à partir des années 1960 et 1970, ne faisant plus l'objet de discussions continues et/ou publiques. Seule la question « les virus sont-ils des organismes ? » semble avoir connu une forme de clôture si l'on considère le fait

ni ne suppriment les traces des motivations subjectives qui les ont suscitées » (Reichenbach 2004 [1938], p. 307).

que certains virologistes reconnus et ayant pendant longtemps défendu l'idée que les virus étaient de véritables organismes, tel Frank Macfarlane Burnet, ont cessé de parler des virus en termes d'organisme à partir des années 1970 – à la surprise d'ailleurs d'autres défenseurs de l'idée que les virus sont des organismes, tel Sir Christopher Andrewes, qui écrivait en 1972, dans une revue de l'ouvrage de Burnet et White de 1972 (Burnet & White 1972) :

Il est plutôt surprenant d'apprendre de l'auteur de « *Virus as organism* » [Burnet 1946] que maintenant un virus n'est pas un organisme. (Andrewes 1972, p. 837)

Étant donné les conclusions présentées dans le chapitre 5, on pourrait s'attendre à observer, après les années 1970, d'une part une absence quasi-totale de la question « les virus sont-ils des organismes ? », et d'autre part, une réapparition sporadique des questions concernant la nature vivante ou non des virus, ou de celles concernant leurs origines et leurs rôles dans les origines de la vie. Pourtant, ce n'est pas tout à fait ce qui a lieu. Nous montrerons ici que la place des virus dans le monde vivant fait, depuis la fin des années 1990 et le début des années 2000, de nouveau l'objet d'une controverse, c'est-à-dire de discussions *continues* et non plus sporadiques impliquant des échanges publics entre différents chercheurs. En outre, ces discussions portent à la fois sur des questions qui ont déjà été posées dans le premier 20^e siècle, mais aussi sur de nouvelles questions.

6.1.1.1. Une « renaissance » depuis les années 1990 : analyse bibliométrique

Une enquête bibliométrique utilisant Google Scholar⁷ et portant sur trois périodes (1930-1960 ; 1960-1990 ; 1990-2017) de durée relativement équivalente nous a permis

⁷ Il est vrai que Google Scholar n'est pas un moteur de recherche optimal, étant donné que sa couverture réelle n'est pas précisément connue. De plus, il semble que ce moteur de recherche ne permette pas d'étudier correctement la performance et l'impact des chercheurs (Jacsó 2009). Cependant, Google Scholar offre pour notre étude un double avantage : non seulement c'est un outil efficace pour la recherche par mots-clés ou expressions-clés, mais en outre, la couverture de Google Scholar s'étend sur toute la période que nous souhaitons analyser.

d'identifier les variations quantitatives de différents mots, expressions ou questions au cours du temps dans les publications recensées par Google Scholar. Les détails de la méthode utilisée, les données, l'explication des choix faits au cours de cette enquête (par exemple, le choix de la langue anglaise ou du découpage des périodes), les difficultés rencontrées ainsi que l'analyse précise des résultats sont donnés en annexe (voir **ANNEXE** « Enquête bibliométrique sur l'évolution quantitative des différents problèmes liés à la place des virus dans le monde vivant (1930-2017)»). Tous les résultats sont rapportés au nombre total de publications comportant le terme « *viruses* » pour chaque période étudiée. Autrement dit, si nous disons par exemple que la question « *are viruses alive* » est plus présente entre 1990 et 2017 qu'entre 1960 et 1990, nous ne voulons pas dire qu'il y a plus de publications comportant cette question entre 1990 et 2017. Nous voulons dire que, *relativement au nombre total de publications comportant le terme « viruses » pour chaque période étudiée*, le nombre de publications comportant l'expression « *are viruses alive* » est proportionnellement plus important entre 1990 et 2017 qu'entre 1960 et 1990.

Les problèmes ciblés par notre enquête étaient les suivants :

- Les virus sont-ils vivants ?
- Les virus sont-ils des organismes ?
- L'origine des virus et leurs éventuels rôles dans les origines de la vie
- Le problème de la « nature » des virus, problème relativement large et imprécis, mais qu'il semblait important de mesurer étant donné que les chercheurs, en biologie comme en philosophie, utilisaient et utilisent parfois l'expression « nature des virus » pour désigner le problème de la nature « vivante ou non vivante » des virus.
 - Faut-il inclure les virus dans l'arbre de la vie ?

Parmi les résultats les plus frappants de cette enquête, on peut noter le fait que la question « *are viruses organisms ?* » semble à première vue bel et bien une question

qui ne fait quasiment plus l'objet de discussions dans les publications, et ce depuis les années 1960 (**Fig. 1**). Ces résultats semblent confirmés par le fait que l'affirmation « *viruses are organisms* » est elle aussi devenue très rare dans les publications depuis les années 1960 (**Fig.2**). En revanche, il est intéressant de noter qu'une autre recherche, ciblant cette fois l'expression « *viruses are not organisms* » donne des résultats différents (**Fig. 3**). L'affirmation « *viruses are not organisms* » est davantage présente au cours de la période 1990-2017 qu'au cours de la période 1960-1990. Cette présence pourrait à première vue être interprétée comme une confirmation du fait que la question « les virus sont-ils des organismes ? » a trouvé une réponse définitive : ils ne sont pas des organismes. Cependant, une telle interprétation doit être nuancée. La présence de l'affirmation « les virus ne sont pas des organismes » dans les publications pourrait certes n'être qu'un simple rappel d'un « fait » admis. Mais ce pourrait aussi être l'affirmation d'une position revendiquée qui a besoin d'être rappelée car elle est remise en question. De plus, la formule pourrait également être utilisée pour être questionnée, voire pour être contestée. Nous montrerons que toutes ces interprétations trouvent leur confirmation à la lecture des différentes publications.

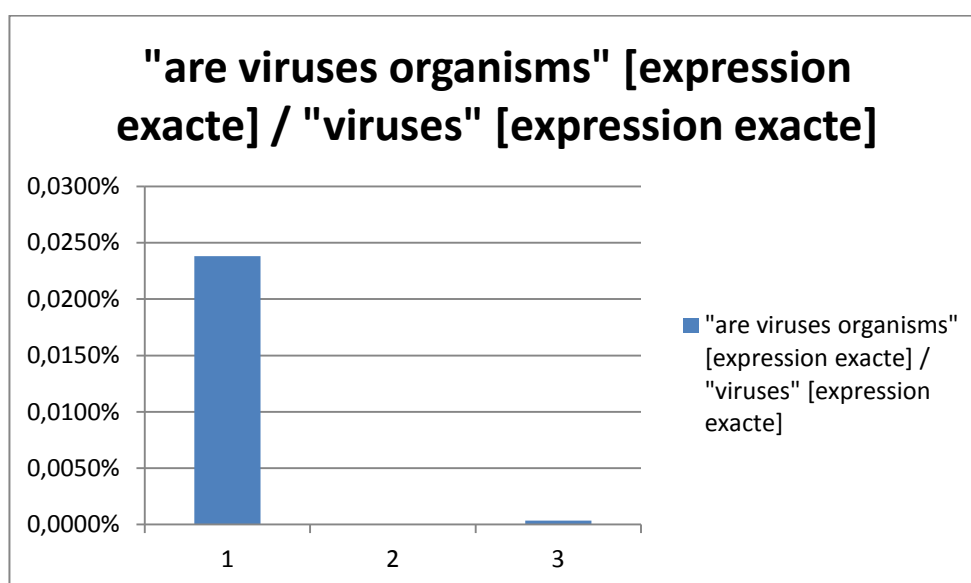


Figure 1. Histogramme représentant les variations, au cours de trois périodes (1 : 1930-1960 ; 2 : 1960-1990 ; 3 : 1990-2017) du nombre d'occurrences – dans les publications

6.1. La controverse actuelle sur la place des virus dans le monde vivant : individuation et intrication de plusieurs problèmes

répertoriées par Google Scholar – de l'expression « *are viruses organisms* » rapporté au nombre total d'occurrences du terme « *viruses* » au cours de ces trois périodes. Par exemple, au cours de la période 1930-1960, l'expression « *are viruses organisms* » est présente dans presque 0,025 % du total des publications mentionnant le terme « *viruses* », alors que cette expression est absente entre 1960 et 1990, et quasiment absente entre 1990 et 2017. Et dans tous les cas, la faiblesse du pourcentage pourrait indiquer que la question de savoir si les virus sont des organismes reste une question relativement marginale au sein des recherches sur les virus.

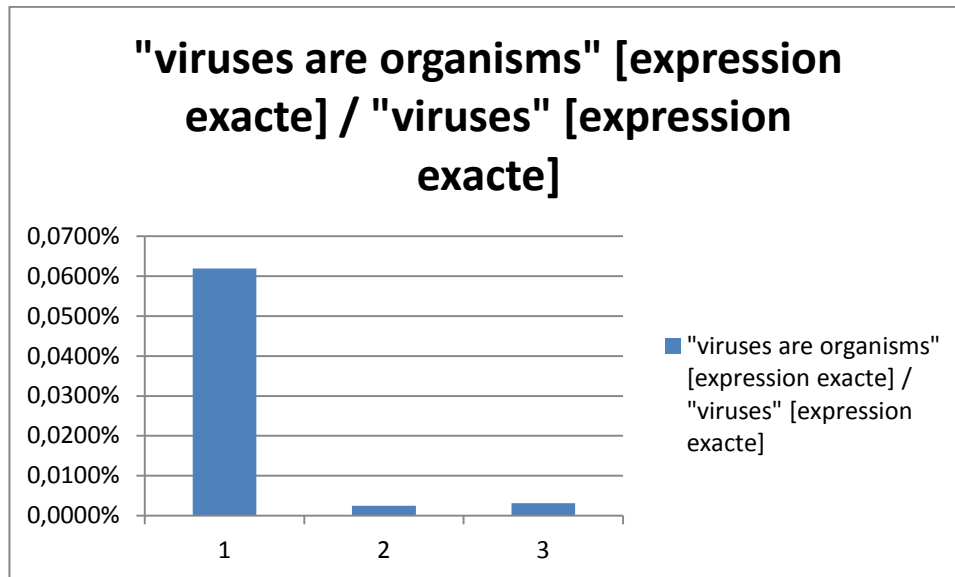


Figure 2. Histogramme représentant les variations, au cours de trois périodes (1 : 1930-1960 ; 2 : 1960-1990 ; 3 : 1990-2017) du nombre d'occurrences – dans les publications répertoriées par Google Scholar – de l'expression « *viruses are organisms* » rapporté au nombre total d'occurrences du terme « *viruses* » au cours de ces trois périodes.

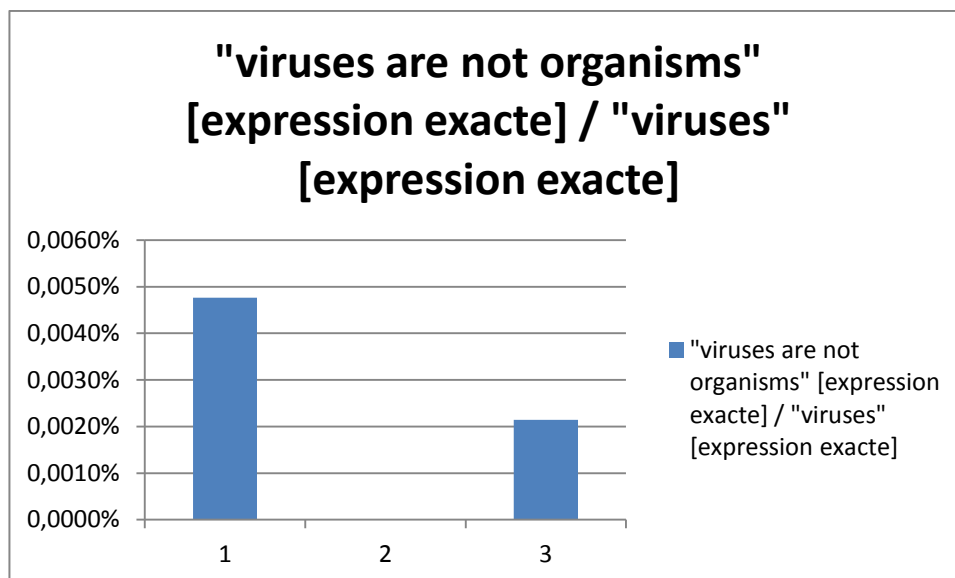


Figure 3. Histogramme représentant les variations, au cours de trois périodes (1 : 1930-1960 ; 2 : 1960-1990 ; 3 : 1990-2017) du nombre d’occurrences – dans les publications répertoriées par Google Scholar – de l’expression « *viruses are not organisms* » rapporté au nombre total d’occurrences du terme « *viruses* » au cours de ces trois périodes.

Mais il reste que le problème du statut des virus (sont-ils des (micro)organismes ?) ne semble pas clairement établi, comme le montrent encore les résultats donnés pour les expressions « *a virus is an organism* » (**Fig. 4**) et « *a virus is a microorganism* » (**Fig. 5**).

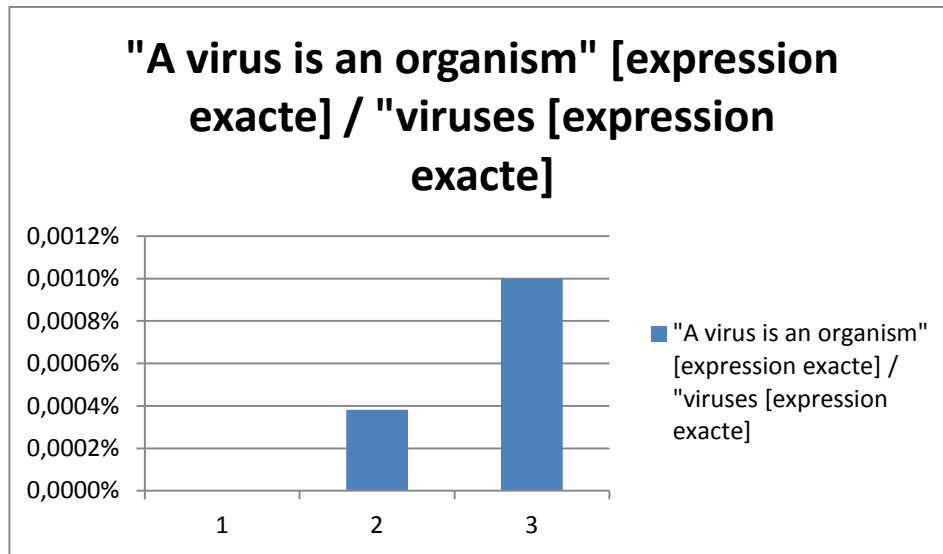


Figure 4. Histogramme représentant les variations, au cours de trois périodes (1 : 1930-1960 ; 2 : 1960-1990 ; 3 : 1990-2017) du nombre d'occurrences – dans les publications répertoriées par Google Scholar – de l'expression « *a virus is an organism* » rapporté au nombre total d'occurrences du terme « *viruses* » au cours de ces trois périodes.

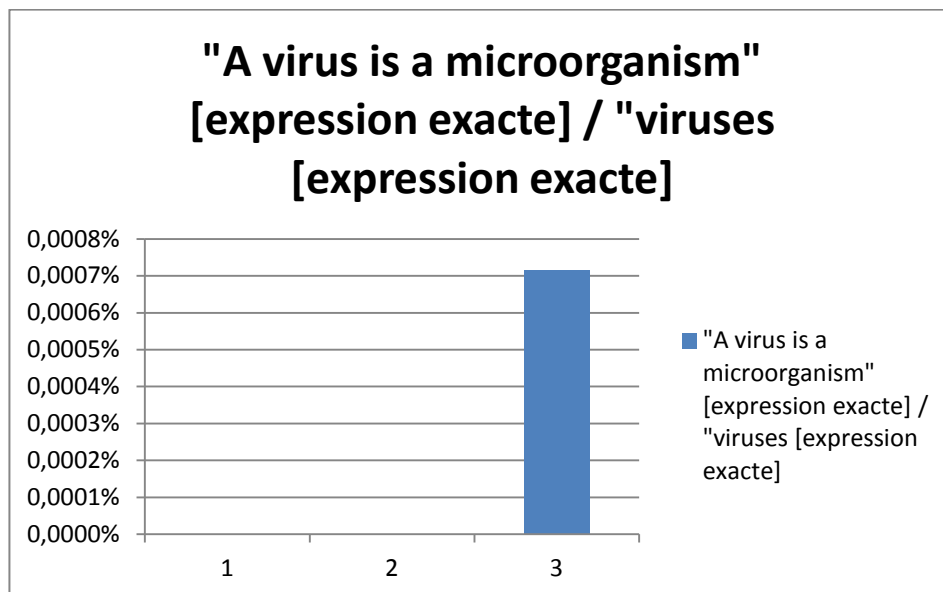


Figure 5. Histogramme représentant les variations, au cours de trois périodes (1 : 1930-1960 ; 2 : 1960-1990 ; 3 : 1990-2017) du nombre d'occurrences – dans les publications répertoriées par Google Scholar – de l'expression « *a virus is a microorganism* » rapporté au nombre total d'occurrences du terme « *viruses* » au cours de ces trois périodes.

Au vu de cet ensemble de résultats, il est donc difficile d'affirmer qu'il existe un consensus clair aujourd'hui sur l'idée que les virus ne sont pas des organismes, même si la question « *are viruses organisms ?* » est en elle-même beaucoup moins présente dans les publications.

On peut, en parallèle de ces résultats, montrer que la question de la nature des virus connaît le même schéma évolutif dans les publications que la question « *are viruses organisms ?* » (**Fig. 6**). Le fait que l'expression « *nature of viruses* » soit moins présente pourrait être un indicateur du fait que l'opposition entre molécule et organisme est devenue moins structurante des débats sur les virus et leur nature à partir de la fin des années 1950. Mais les résultats peuvent également refléter une différence de formulation des questions, l'expression « *nature of viruses* » pouvant être moins utilisée aujourd'hui. Néanmoins, ces résultats restent à prendre avec précaution, car l'expression « *nature of viruses* » peut être employée dans une publication alors même que le problème de savoir si les virus sont vivants ou s'ils sont des organismes n'y sont absolument pas posés.

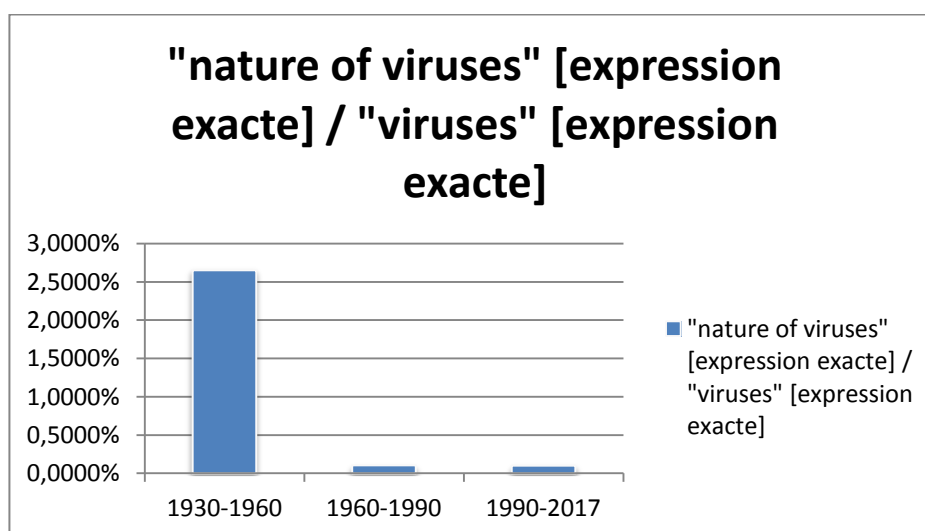


Figure 6. Histogramme représentant les variations, au cours de trois périodes (1 : 1930-1960 ; 2 : 1960-1990 ; 3 : 1990-2017) du nombre d'occurrences – dans les publications répertoriées par Google Scholar – de l'expression « *nature of viruses* » rapporté au nombre total d'occurrences du terme « *viruses* » au cours de ces trois périodes.

Les résultats portant sur les questions de « nature » des virus ou leur statut d'organisme contrastent fortement avec les résultats obtenus pour les autres questions. En effet, les questions « *are viruses alive?* » (**Fig. 7**) et « *are viruses living?* » (**Fig. 8**) semblent bien avoir connu un retrait durant la période 1960-1990, mais la question redevient plus présente après.

Si la question de la nature vivante ou non vivante des virus semble bien être sensiblement plus présente depuis 1990 qu'au cours des trois décennies qui ont précédé, la question des origines des virus semble quant à elle être surtout présente entre 1930 et 1960, et ne semble connaître, d'après l'enquête du moins, qu'une légère augmentation entre 1990 et 2017 après une période de relatif retrait à partir de 1960 (**Fig. 9**).

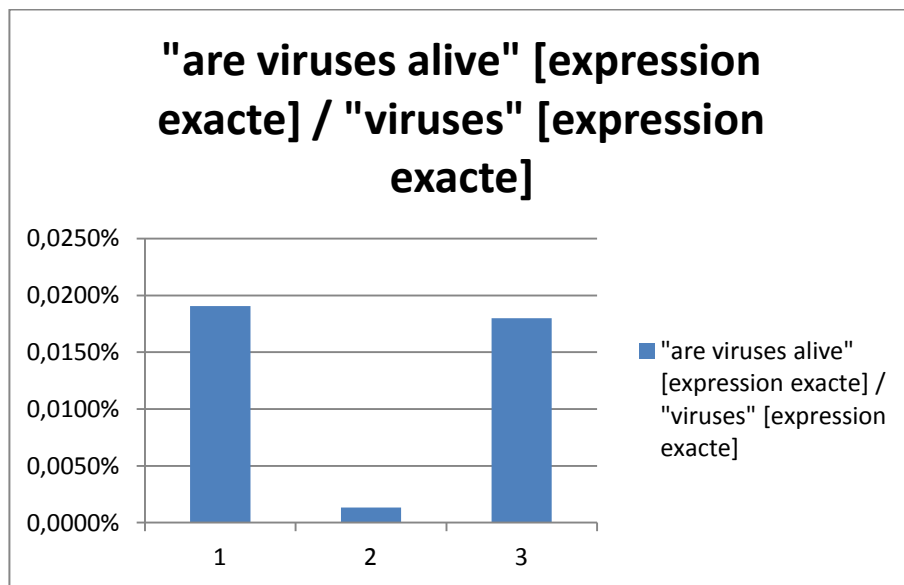


Figure 7. Histogramme représentant les variations, au cours de trois périodes (1 : 1930-1960 ; 2 : 1960-1990 ; 3 : 1990-2017) du nombre d'occurrences – dans les publications répertoriées par Google Scholar – de l'expression « *are viruses alive* » rapporté au nombre total d'occurrences du terme « *viruses* » au cours de ces trois périodes.

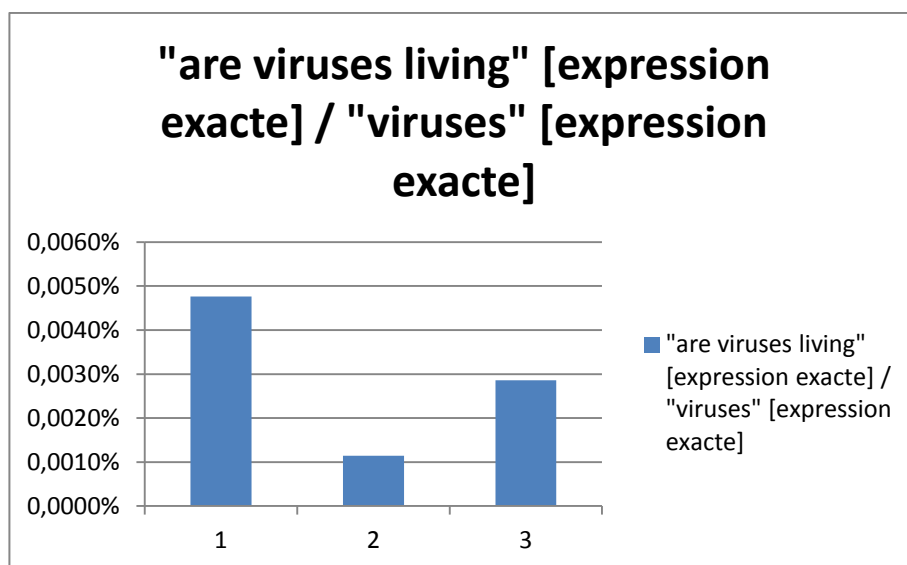


Figure 8. Histogramme représentant les variations, au cours de trois périodes (1 : 1930-1960 ; 2 : 1960-1990 ; 3 : 1990-2017) du nombre d'occurrences – dans les publications répertoriées par Google Scholar – de l'expression « *are viruses living* » rapporté au nombre total d'occurrences du terme « *viruses* » au cours de ces trois périodes.

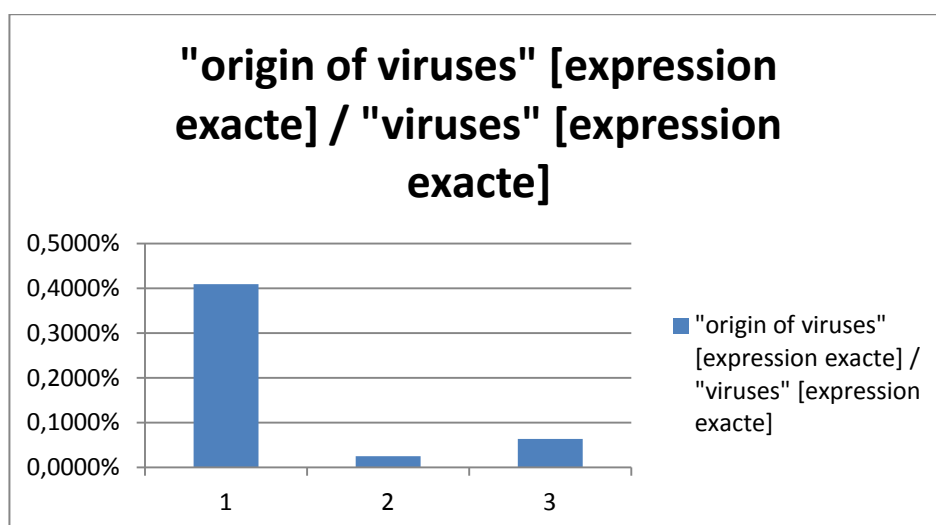


Figure 9. Histogramme représentant les variations, au cours de trois périodes (1 : 1930-1960 ; 2 : 1960-1990 ; 3 : 1990-2017) du nombre d'occurrences – dans les publications répertoriées par Google Scholar – de l'expression « *origin of viruses* » rapporté au nombre total d'occurrences du terme « *viruses* » au cours de ces trois périodes.

Pourtant, la question du rôle des virus dans les origines de la vie, souvent liée à celle de l'origine des virus, connaîtrait, elle, une croissance sensible après une période de retrait entre 1960 et 1990 (**Fig. 10**).

Enfin, la recherche de publications associant, dans leur titre cette fois, les mots « *viruses tree of life* », permet d'avoir une idée de la possible évolution, au cours du temps, de la question : faut-il inclure les virus dans l'arbre de la vie ? (**Fig. 11**).

Les résultats montrent ici clairement que les mots ciblés ne sont associés ensemble que dans le titre de publications de la période 1990-2017, ce qui peut indiquer soit que le problème de l'inclusion des virus dans l'arbre du vivant était absent avant cette période, soit qu'il était formulé autrement, et en tout cas absent du titre des articles.

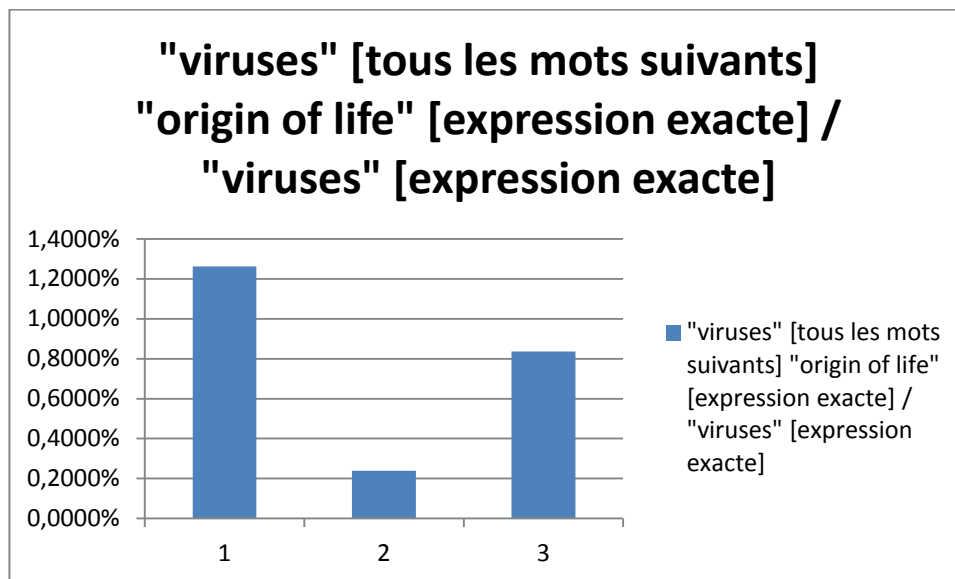


Figure 10. Histogramme représentant les variations, au cours de trois périodes (1 : 1930-1960 ; 2 : 1960-1990 ; 3 : 1990-2017) du nombre d'occurrences – dans les publications répertoriées par Google Scholar – à la fois de l'expression « *origin of life* » et du mot « *viruses* » rapporté au nombre total d'occurrences du terme « *viruses* » au cours de ces trois périodes.

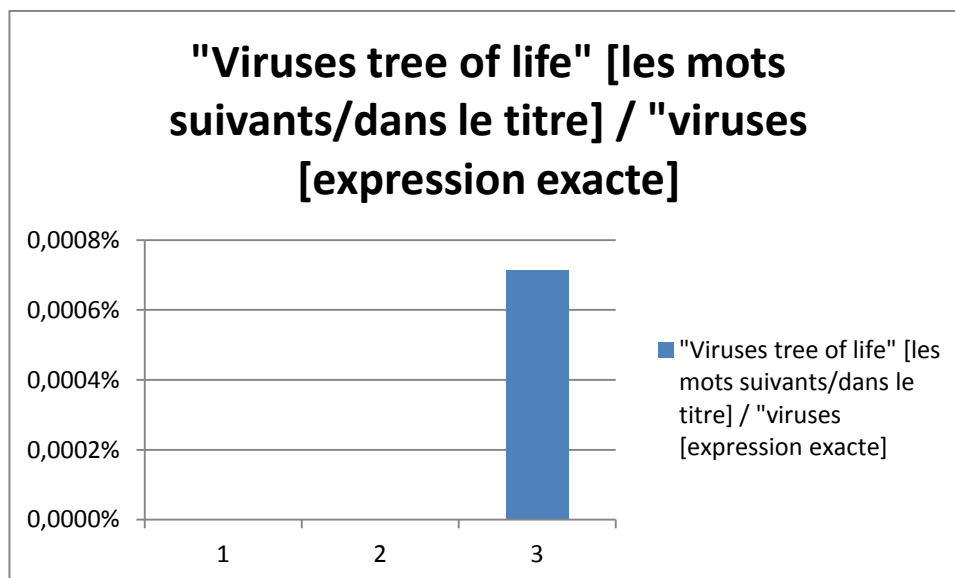


Figure 11. Histogramme représentant les variations, au cours de trois périodes (1 : 1930-1960 ; 2 : 1960-1990 ; 3 : 1990-2017) du nombre d’occurrences – dans les publications répertoriées par Google Scholar – des mots « *viruses tree of life* » dans le titre des publications, rapporté au nombre total d’occurrences du terme « *viruses* » au cours de ces trois périodes.

De cette analyse, on peut tirer un certain nombre de conclusions.

Au niveau quantitatif, il semble bien que certaines questions soient moins présentes après 1960 (les virus sont-ils des organismes ? ; la nature des virus), alors que d’autres font, à partir des années 1990, l’objet de davantage de publications (les virus sont-ils vivants ? ; faut-il inclure les virus dans l’arbre du vivant ? ; les rôles des virus dans les origines de la vie ; et dans une moindre mesure la question de l’origine des virus). Il reste que ces questions ne représentent qu’une très faible proportion des publications totales comportant le mot « *viruses* », ce qui semble indiquer que la controverse que nous étudions reste un phénomène relativement marginal au sein de la virologie – marginalité quantitativement parlant, et qui n’implique en rien que cette controverse soit, qualitativement parlant, superflue ou purement spéculative.

Enfin, tous ces résultats sont bien sûr à prendre avec précaution, car ils ne sont valables que dans le cadre d’une étude portant sur les publications (et non d’autres sources), et sur les publications en langue anglaise uniquement, et relativement à la

base de données de Google Scholar. En outre, notre recherche cible certaines expressions exactes dans les publications. Il est donc possible que des publications abordant ces questions sans employer les expressions exactes ciblées ne soient pas repérées ; ou, inversement, que les expressions ciblées soient employées sans que les problèmes dont nous cherchons à retracer l'évolution soient réellement soulevés. Enfin, le fait que certaines questions soient davantage représentées dans les publications après 1990 ne doit pas faire oublier l'existence, même avant 1990, de publications adressant les problèmes de nature et d'origine des virus (voir par exemple les travaux de Claudiu Bandea dont nous reparlerons dans la suite de ce chapitre ; Bandea 1983, 2009a & 2009b).

6.1.1.2. La controverse actuelle à travers quelques ouvrages généraux et manuels

Au cours d'une année d'étude en licence de biologie à l'École Normale Supérieure de Lyon en parallèle d'un master de philosophie, en 2008-2009, nous avons appris que les virus étaient définis comme des « microorganismes sub-cellulaires ». Cette définition est pourtant loin d'être la même en fonction de l'enseignement reçu. L'analyse de manuels ou ouvrages généraux de microbiologie dans la période 1990-2017 permet de le confirmer et d'avoir un premier aperçu de la manière dont la place des virus dans le monde vivant peut être présentée actuellement. Comment apparaissent, si elles apparaissent, les questions liées à la place des virus dans le monde vivant dans les ouvrages destinés à l'enseignement ?

L'étude des manuels nous paraît en outre intéressante parce qu'un manuel illustre d'une certaine manière, comme le soulignait Thomas Kuhn, la façon dont des chercheurs et enseignants peuvent présenter ce qui est considéré comme *acquis*, ou

plus précisément ce qui constitue le « paradigme » au sein duquel vont pouvoir travailler les étudiants et futurs chercheurs.⁸

Quand le chercheur individuel peut considérer un paradigme comme acquis, il n'a plus besoin, dans ses travaux majeurs, de tout édifier en partant des premiers principes et en justifiant l'usage de chaque nouveau concept introduit. Il peut laisser cela à l'auteur de manuels. Pourvu donc qu'il existe un manuel, *le chercheur peut commencer ses recherches là où s'arrête le manuel* et se concentrer exclusivement sur les aspects les plus subtils et les plus ésotériques des phénomènes naturels, dans le domaine qui est le sien. (Kuhn 2008 [1970/1962], p. 41. Je souligne)

C'est ainsi parce qu'un manuel peut représenter ce qui, en tant qu'*acquis*, n'est pas forcément remis en question, qu'il est intéressant de se pencher sur les manuels lorsqu'on étudie une controverse scientifique.

À partir de l'étude d'un nombre même limité de manuels et ouvrages généraux étudiés – nous avons ici sélectionné des ouvrages écrits en langue anglaise ou française – on peut arriver à un double constat. D'une part, la question des origines des virus et de leurs rôles dans les origines de la vie semble parfois présente, et si elle l'est, c'est sous la forme d'une série d'hypothèses possibles. D'autre part, la question de savoir si les virus sont vivants et celle de savoir s'ils sont des organismes sont le plus souvent soit absentes des manuels soit tranchées. Le manuel prend alors position, le plus souvent sans mentionner que la question peut faire l'objet d'un débat.

Les questions concernant l'origine des virus, et leurs éventuels rôles dans les origines de la vie (cellulaire) sont, comme nous l'avons dit, parfois présentes dans les manuels, et lorsqu'elles le sont, c'est souvent sous la forme d'une série d'hypothèses, hypothèses dont les auteurs soulignent qu'elles ne sont d'ailleurs pas forcément exclusives. Par exemple, Leslie Collier et John Oxford présentent, dans leur manuel

⁸ Kuhn reconnaît deux sens au mot « paradigme ». D'une part, c'est un ensemble de croyances et de techniques partagées par une communauté scientifique. D'autre part, c'est un modèle théorique qui fait partie de cet ensemble de croyances et de techniques, et qui est utilisé pour la résolution de problèmes (Kuhn 2008 [1970/1962], p. 238).

Virologie humaine, deux hypothèses. Selon la première, les virus auraient pour origine des molécules capables de se répliquer librement, molécules dont l'évolution aurait pu ensuite donner naissance aux bactéries. Selon cette hypothèse, les virus seraient apparus avant la vie cellulaire et auraient eu un rôle à jouer dans son apparition. Cependant, les auteurs notent deux objections possibles. D'une part, la réplication virale suppose la présence de cellules vivantes, donc comment pourrait-on affirmer que les virus existent avant les cellules ? De plus, « de telles molécules capables de se répliquer librement n'ont jamais été décrites » (Collier & Oxford 2004, p. 3). Les auteurs présentent alors une deuxième hypothèse. Les virus pourraient avoir pour origine des composants cellulaires (protéines et acides nucléiques) qui se seraient en partie autonomisés (hypothèse généralement appelée « hypothèse de l'échappement »).

Prescott, Harley et Klein (2003) pour leur part présentent dans leur manuel *Microbiologie* deux hypothèses :

- 1) Les virus, en particulier certains virus enveloppés relativement complexes, comme les herpésvirus ou les poxvirus, pourraient provenir de la régression de petites cellules ayant parasité d'autres cellules plus complexes (généralement appelée hypothèse de l'évolution régressive ou rétrograde, ou encore « hypothèse de Green-Laidlaw »).
- 2) Les virus pourraient provenir d'acides nucléiques cellulaires devenus indépendants et capables de sortir de la cellule.

Bien que les auteurs reconnaissent les difficultés de la première hypothèse (les virus sont radicalement différents des cellules, et on ne trouve aucune forme intermédiaire entre les petites cellules et les virus), ils admettent néanmoins que les deux hypothèses peuvent toutes deux être possibles et compatibles. Étant donné que les virus sont très différents les uns des autres, ils pourraient avoir des origines indépendantes (Prescott et al. 2003, p. 378).

Enfin, Carter et Saunders (2007) proposent trois hypothèses dans le manuel *Virology*. Selon la première, les virus auraient pour origine des précurseurs moléculaires d'organismes cellulaires.

On peut supposer que sur la Terre primitive, avant que les organismes cellulaires ne soient apparus, des molécules d'ARN aient évolué et développé des activités enzymatiques (ribozymes) et la capacité à se répliquer elles-mêmes. Une fois les cellules apparues, peut-être que certaines ont été parasitées par ces molécules d'ARN qui ont, d'une manière ou d'une autre, pu acquérir des gènes de protéines de capsid. Si cela est arrivé, alors ces molécules ont été les premiers virus. (Carter & Saunders 2007, p. 259)

En formulant cette hypothèse, les auteurs prennent garde à respecter la définition des virus qu'ils ont donnée : « les virus sont par définition des parasites de cellules, donc il ne saurait y avoir de virus avant que les cellules ne soient apparues » (*Ibid.*, p. 258). La seconde hypothèse est celle de composants cellulaires devenus indépendants, et la troisième celle de la régression à partir de microorganismes intracellulaires. Ici encore, les auteurs n'excluent pas que les virus, étant donné leurs différences, soient apparus par ces trois mécanismes, et non un seul.

À partir de cette analyse de trois manuels différents, on peut remarquer plusieurs choses. D'une part, la question des origines des virus apparaît bien dans ces manuels, et sous la forme de deux ou trois hypothèses (hypothèse de l'échappement, hypothèse de l'évolution régressive ou hypothèse de l'origine à partir de molécules primitives capables de se répliquer elles-mêmes). D'autre part, la question des rôles des virus dans les origines de la vie n'apparaît pas dans ces manuels, qui souvent rappellent que les virus ne peuvent avoir existé avant les cellules. Enfin, ce qu'il est intéressant de noter ici, c'est que les auteurs insistent très souvent sur l'aspect spéculatif de la question des origines des virus, soulignant le peu de données permettant de trancher la question. Ainsi les auteurs décrivent le problème comme étant entouré de « mystère » (Prescott et al. 2003, p. 378) ou résument l'état des connaissances par la formule : « nous ne savons pas ! » (Carter & Saunders 2007, p. 260).

Le traitement réservé à la question du statut vivant et du statut d'organisme des virus dans les manuels semble très différent de celui utilisé pour la question des origines des virus. Alors que certains manuels ne mentionnent tout simplement pas le problème, décrivant par exemple les virus comme des « entités simples, acellulaires » (Prescott et al. 2003, p. 362), d'autres manuels décrivent les virus comme des « formes de vie » (Collier & Oxford 2004, pp. 3-4) voire comme des microorganismes (Le Faou 2002, pp. 27-29). Dans tous les exemples que nous avons mentionnés, les auteurs n'argumentent pas. Leur description des virus comme vivants ou non, microorganismes ou non, apparaît comme quelque chose de non problématique. Sur les cinq ouvrages étudiés, seuls deux posent la question du statut vivant ou non vivant des virus comme étant un problème. Carter et Saunders soulignent par exemple l'existence d'un débat sur la question du statut vivant des virus, tout en laissant à l'étudiant le soin de se positionner lui-même sur la question après lecture du manuel.

Il y a un débat actuellement sur la question de savoir si les virus sont vivants ou non vivants ; la position choisie dépend de la manière dont la vie est définie. Les virus ont des gènes et lorsqu'ils infectent les cellules, ces gènes sont répliqués, donc en ce sens les virus sont vivants. Ils sont cependant très différents des formes de vie cellulaires, si bien que le cliché du Dr McCoy [...] évoquant la découverte de nouvelles formes de vie dans la galaxie pourrait être appliqué aux virus. Lorsque les virus sont hors de leur cellule hôte ils existent sous forme de particules virales (virions) qui sont inertes et pourraient être décrits comme non vivants, mais des spores bactériennes viables sont inertes et ne sont pas considérées comme non vivantes. Vous pourrez vous former votre propre point de vue sur la question de savoir si les virus sont vivants ou non vivants au long de votre progression dans ce livre. (Carter & Saunders 2007, p. 6)

Partant d'une définition du virus comme un parasite très petit, non cellulaire des cellules, dont le génome contient ou de l'ADN ou de l'ARN et est entouré d'une capsid de protéines, Carter et Saunders soulignent donc l'aspect problématique de la question « les virus sont-ils vivants ? », tout en la rendant dépendante de la définition de la vie adoptée – nous montrerons pourtant dans la suite de ce chapitre qu'il est

(paradoxalement) loin d'être évident que la réponse à la question « les virus sont-ils vivants ? » dépende de la définition de la vie adoptée. À côté de la formule du Dr McCoy dans la série *Star Trek*, « C'est de la vie, Jim, mais pas telle que nous la connaissons ! », les auteurs citent également Marc van Regenmortel et Brian Mahy, soulignant la possibilité de concevoir les virus comme « des entités infectieuses non vivantes dont on peut dire, au mieux, qu'elles mènent une sorte de vie empruntée » (van Regenmortel & Mahy, 2004, p. 8). Il est intéressant de noter que van Regenmortel et Mahy utilisent les mêmes mots – « mènent une vie empruntée » – que Burnet dans les années 1950 (formule que Burnet reprenait lui-même à Laidlaw) (Burnet 1957 ; voir le chapitre 5 de cette thèse) mais pour défendre des idées opposées, Burnet ayant soutenu que les virus étaient vivants.

Dans leur ouvrage *World of microbiology and immunology*, Lerner et Lerner (2003) ont une tout autre approche du problème.

Cet aspect des virus – le fait que le virus ne semble pas être « vivant » tant qu'il n'infecte pas une cellule hôte – a conduit à une controverse dans la description de la nature des virus. Sont-ils vivants ou non vivants ? Lorsque les virus ne sont pas à l'intérieur d'une cellule hôte, il semble qu'ils n'exécutent pas un grand nombre des fonctions associées aux entités vivantes, telles que la reproduction, le métabolisme ou le mouvement. Lorsqu'ils infectent une cellule hôte, ils acquièrent ces capacités. Par conséquent, les virus sont à la fois vivants et non vivants. Il était autrefois acceptable de décrire les virus comme des agents existant à la frontière entre le vivant et le non vivant. Cependant, une description plus exacte des virus est de dire qu'ils sont soit actifs soit inactifs, description qui laisse de côté la question de la vie. (Lerner & Lerner 2003, p. 582)

Les auteurs proposent ainsi, peut-être pour éviter la possible contradiction à affirmer qu'une entité est à la fois vivante et non vivante, de mettre de côté la question de la « vie » des virus pour lui substituer celle de leur « activité ». Cependant, ils ne précisent ni pourquoi cette description est plus exacte, ni pourquoi il ne serait plus acceptable aujourd'hui de décrire les virus comme des agents à la frontière du vivant et du non vivant.

Cette étude portant sur un petit nombre de manuels montre ainsi que la question des origines des virus et de leur rôle dans les origines de la vie est parfois reconnue comme problématique et spéculative – même s’il semble relativement admis que les virus ne peuvent exister sans cellules, donc ne peuvent pas exister avant les cellules. De plus, cette étude montre qu’il ne semble pas y avoir d’accord clair aujourd’hui sur le statut vivant des virus – voire sur leur statut de microorganisme. Cependant, les manuels que nous avons étudiés ne font pas mention d’une question qui elle aussi fait débat et concerne la place des virus dans le monde vivant : faut-il inclure les virus, ou du moins certains d’entre eux, dans l’arbre du vivant ? La présence de cette question est ce qui semble, à première vue, distinguer la controverse actuelle des débats qui ont eu lieu dans le premier 20^e siècle. Mais celle-ci se distingue-t-elle simplement par la présence ou l’absence de certaines questions, ou se distingue-t-elle également des débats du premier 20^e siècle par la *manière* dont les questions sont traitées ?

La sous-section suivante examine les différentes questions, leurs liens et la manière dont les chercheurs échangent des arguments et prennent position, afin de préciser ce qui fait la spécificité, si spécificité il y a, de la controverse actuelle.

6.1.2. La « place » des virus dans le monde vivant aujourd'hui : l'intrication de problèmes de définition, de classification et de rôles

Jusqu'ici, nous avons affirmé que la controverse actuelle sur la place des virus dans le monde vivant reposait sur l'intrication de différents problèmes : des problèmes de définition ou de statut (qu'est-ce qu'un virus ? Les virus sont-ils vivants ? Sont-ils des (micro)organismes ?), des problèmes de classification (faut-il inclure les virus, ou certains d'entre eux, dans l'arbre de la vie ?), et des problèmes d'origines et de rôles (d'où viennent les virus, et quels rôles ont-ils pu jouer dans les origines de la vie ? Quels rôles jouent-ils dans l'évolution du monde vivant ?). Cette section a pour objectif de démontrer cette affirmation.

Nous montrerons que les chercheurs *lient ces problèmes de manière différente*. Par exemple, le fait de considérer les virus comme vivants ou non vivants peut être soit considéré comme une conséquence logique de leur inclusion ou exclusion de l'arbre du vivant, soit comme une question relativement indépendante de l'inclusion ou non des virus dans cet arbre. Nous montrerons également que les chercheurs *évaluent différemment la pertinence de chaque problème*, certains pouvant considérer qu'il n'est pas utile de déterminer si les virus sont vivants ou non vivants pour s'interroger sur leurs origines ou leurs rôles dans les origines de la vie par exemple.

Nous n'entrerons pas ici dans le détail de l'argumentation des auteurs, argumentation qui sera étudiée précisément dans la suite de ce chapitre où seront analysés tout d'abord les problèmes de définition ou de statut (6.2) puis les problèmes d'origines, de rôles et de classification (6.3).

Dans un article intitulé « Dix Raisons d'exclure les virus de l'arbre du vivant » paru en 2009 dans la revue *Nature Reviews Microbiology*, article placé dans la section « Opinion » de la rubrique « Perspectives », David Moreira et Purificación López-García, tous deux directeurs de recherche CNRS au laboratoire d'Ecologie,

Systematique et Evolution de l'Université Paris-Sud XI, partent de l'observation suivante.

Récemment, l'idée que les virus sont des organismes vivants qui ont eu un rôle dans l'évolution de certains traits essentiels des cellules a connu une renaissance due à la découverte de virus inhabituellement grands et complexes qui possèdent des gènes typiquement cellulaires. (Moreira & López-García 2009, p. 306)

Selon Moreira et López-García, cette renaissance suivrait une période où l'idée selon laquelle les virus seraient un lien manquant entre l'inerte et le vivant, idée « acceptée » lorsque les virus ont été découverts, aurait été abandonnée du fait de la démonstration de la nature moléculaire et parasitique des virus (*Ibid.*, p. 306 ; voir les chapitres 3, 4 et 5 de cette thèse).⁹ Cette démonstration aurait permis de conclure que, les virus étant strictement dépendants des cellules, il est impossible qu'ils aient préexisté à celles-ci. Et pourtant, notent les auteurs, l'idée d'une origine ancienne des virus, avant ou au même moment que les débuts de la vie cellulaire, « renaît ».

L'article de Moreira et López-García ne constitue pas le point de départ, ni au sens chronologique ni au sens logique, de la controverse, et nous ne prétendons pas en faire un « modèle » de la reconstruction de la controverse. Mais il est intéressant pour plusieurs raisons. Non seulement il semble représenter l'un des « nœuds » de la controverse, ayant suscité un grand nombre de réactions immédiates¹⁰, nombre qui peut en partie être expliqué par sa publication dans *Nature Reviews Microbiology* mais qui révèle également l'absence de consensus sur les questions de statut des virus, sur leurs rôles dans les origines et l'évolution de la vie et sur leur inclusion dans l'arbre du vivant.

Mais surtout cet article, en dépit de son titre qui semble se focaliser sur le problème de l'inclusion ou exclusion des virus de l'arbre du vivant, illustre l'intrication des

⁹ Comme l'ont montré les chapitres 2 et 3 de cette thèse, il est délicat de dire que cette idée – selon laquelle les virus seraient le lien entre l'inerte et l'apparition de la vie (cellulaire) – était « acceptée ».

¹⁰ Je remercie Purificación López-García d'avoir attiré mon attention sur les échanges d'articles entre différents chercheurs qui ont suivi la publication de cet article de 2009. Les réactions « immédiates » que cet article a suscitées sont citées dans un autre article de López-García et Moreira daté de 2009 (López-García & Moreira 2009).

problèmes de *définition* des virus (notamment leur statut d'être vivant ou d'organisme), de leur *classification* ou non au sein de l'arbre du vivant, de leurs *rôles* dans les origines de la vie, rôles qui sont conçus comme possibles ou non en fonction de la façon dont l'origine des virus est décrite, et enfin de leurs *rôles* dans l'évolution et l'écologie du monde vivant.

En effet, après avoir caractérisé la « renaissance » des idées selon lesquelles les virus sont des organismes vivants qui ont joué un rôle dans les débuts de la vie cellulaire, les auteurs prennent position et défendent deux thèses. Ils soutiennent qu'il y a des « preuves fortes » (1) contre l'idée que les virus sont de véritables entités vivantes et (2) contre l'idée que les virus représentent d'anciennes lignées dans l'arbre du vivant (Moreira et López-García 2009, p. 306). La seconde thèse des auteurs liant le problème des origines des virus (et de leurs liens avec les origines de la vie) et celui de leur classification (dans ou hors de l'arbre du vivant), les auteurs entendent donc examiner, dans un même article, à la fois les problèmes de définition, de classification, d'origines et de rôles des virus dans le monde vivant.

Mais cet ensemble de problèmes est articulé d'une manière particulière par les auteurs. Par exemple, Moreira et López-García veulent démontrer qu'

indépendamment de toute considération sur la nature vivante ou non vivante [des virus], les tentatives pour placer les virus dans l'arbre de la vie sont artificielles, fondées sur l'étude de gènes viraux qui ont été acquis à partir d'hôtes cellulaires. (Moreira et López-García 2009, p. 306. Je souligne).

Les auteurs lient donc les problèmes de nature, d'origine et de classification des virus, mais tout en précisant que ces problèmes sont, dans une certaine mesure, indépendants les uns des autres. Notamment, la résolution du problème de l'inclusion des virus dans l'arbre du vivant ne dépendrait pas de la résolution du problème de la nature vivante ou non vivante des virus. Autrement dit, quand bien même on

considèrerait les virus comme « vivants », les auteurs entendent montrer qu'il est, *dans tous les cas*, impossible d'inclure les virus dans l'arbre du vivant.¹¹

Dans leur réponse aux réactions suscitées par leur premier article, López-García et Moreira précisent ce qu'ils ont voulu dire. Ils partent certes du « syllogisme logique » suivant :

Si les virus étaient vivants, alors ils « devraient être » placés dans l'arbre de la vie (épistémologiquement, une construction idéale dans laquelle toutes les entités vivantes auraient une place) alors que si les virus n'étaient pas vivants ils « ne devraient pas. » (López-García et Moreira 2009, p. 1)

Les auteurs entendent cependant montrer qu'aucune définition robuste de la vie ne peut « s'accommoder » des virus (c'est-à-dire en faire des êtres vivants), donc on ne devrait pas considérer les virus comme vivants (Moreira & López-García 2009). Mais ils veulent surtout prouver que, quand bien même on adopterait une définition de la vie qui inclut les virus, il serait impossible *méthodologiquement* d'inclure les virus dans l'arbre de la vie. Leur argument est donc double.

Admettons pour cette discussion que tout ce qui peut être répliqué (c'est-à-dire ce qui est répliqué sans nécessairement s'auto-répliquer) et évolue, est vivant. Les virus, et par là même, les langages, les légendes populaires, les recettes de cuisine et la technologie humaine, seraient vivants. Nous affirmons qu'il serait toujours impossible de placer les virus dans l'arbre de la vie simplement pour des raisons méthodologiques. (López-García et Moreira 2009, p. 1)

Ainsi, même si l'on adopte une définition de la vie fondée sur la réplication et l'évolution, définition non robuste selon les auteurs puisqu'elle fait entrer dans le « vivant » des choses telles que les langages qui évoluent et sont reproduits, il serait

¹¹ Ce point de leur article semble avoir été interprété autrement par Jesús Navas-Castillo, chercheur à la Station Expérimentale « La Mayora » au Conseil Supérieur de la Recherche Scientifique, à Málaga en Espagne, qui est l'un de ceux qui ont réagi à l'article de Moreira et López-García de 2009. L'auteur qualifie ainsi l'approche de Moreira et López-García : « Au lieu d'utiliser l'approche strictement scientifique de Koonin et al., Moreira et López-García offrent à leurs lecteurs une position essentialiste qui tourne autour d'un point majeur : les virus ne sont pas vivants et ils ne sont *donc* pas pertinents pour l'histoire de la vie décrite comme 'arbre de la vie' » (Navas-Castillo 2009 ; Koonin et al. 2006 ; je souligne). Cette interprétation nous semble cependant ne pas être tout à fait exacte.

impossible d'inclure les virus dans l'arbre du vivant parce que celui-ci est défini et construit selon une certaine méthode (sur la base de gènes hérités d'un ancêtre commun) et qu'une telle méthode ne peut être appliquée aux virus car ceux-ci ne semblent avoir aucun ancêtre commun, ni entre eux, ni avec les organismes cellulaires.

De la même façon, les auteurs font bien la distinction entre d'une part le problème de la « vie » des virus et celui de leur inclusion ou exclusion de l'arbre du vivant et d'autre part le problème de l'importance des virus dans l'évolution du monde vivant.

Que les virus ne soient pas vivants et qu'ils ne puissent être inclus dans l'arbre de la vie, *cela n'implique pas* qu'ils n'ont pas eu et continuent à avoir un rôle significatif dans l'évolution de la vie sur Terre. (Moreira & López-García 2009, p. 310, je souligne)

Et réciproquement, les auteurs soulignent également que l'importance des virus dans l'évolution *ne suffit pas* pour les inclure dans l'arbre du vivant ou pour les considérer comme vivants.

Cette manière d'articuler les différents problèmes concernant la place des virus dans le monde vivant est pourtant loin d'être partagée.

En particulier, l'affirmation de Moreira et López-García selon laquelle même si l'on affirme ou pense que les virus sont vivants, on ne peut pas les inclure dans l'arbre du vivant, a provoqué un certain nombre de réactions de la part d'autres chercheurs. En effet, il semble logique de penser que si une entité est vivante, *alors* elle appartient nécessairement à l'arbre du vivant. C'est d'une certaine manière ce que défendent les auteurs d'une autre réponse à l'article de Moreira et López-García. Nagendra R. Hedge*, Mohan S. Maddur** ***, Srinivasa V. Kaveri** *** et Jagadeesh Bayry** ***, chercheurs travaillant à la Fondation Bharat Biotech de la Genome Valley en Inde*, à l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale et au Centre de Recherche des Cordeliers de l'Université Pierre et Marie Curie en France**, et à l'Université Paris Descartes en France***, partent notamment de l'idée que l'arbre de la vie est une description de l'évolution de la vie, et que tous les organismes vivants sont soumis à

l'évolution par sélection naturelle. Les virus étant de ce point de vue similaires aux autres organismes vivants (ils sont soumis à l'action de la sélection naturelle), il faut non seulement les considérer comme vivants, mais également les inclure dans l'arbre de la vie.

Il est bien connu que tous les organismes vivants suivent la théorie darwinienne de la « survie du plus adapté » : les organismes ne pouvant s'adapter à un certain contexte disparaissent. D'autre part, les objets non vivants ne suivent pas cette théorie. Si les virus sont des entités « non-vivantes », alors ils ne devraient pas être capables de s'adapter à un certain contexte. Pourtant, la plupart des virus [...] subissent des mutations constantes, modifiant ainsi leurs caractères phénotypiques pour survivre dans leur environnement. (Hedge et al. 2009, p. 1).

Les auteurs incluent donc les virus dans le vivant et dans l'arbre de la vie sur la base du fait qu'ils évoluent, mais aussi sur la base du fait qu'ils possèdent des acides nucléiques associés à des protéines, association que les auteurs considèrent essentielle à la vie. Ces caractéristiques les conduisent ainsi à ne pas inclure dans l'arbre du vivant les virus informatiques et les plasmides par exemple, car ces derniers ne possèdent pas de protéines. La proposition des auteurs pourrait ainsi répondre à une partie de l'argument de Moreira et López-García, car les auteurs avancent ici une définition de la vie qui inclut les virus tout en semblant plus robuste qu'une définition se limitant à la réplication. Cette définition, intégrant « acides nucléiques et protéines » excluent bien les virus informatiques, les langues, etc.

Mais cette proposition ne semble pas répondre à la deuxième partie de l'argument de Moreira et López-García, qui soulignent dans leur propre réponse (López-García et Moreira 2009) que l'arbre du vivant est une certaine reconstruction de l'histoire évolutive des organismes cellulaires, et que cette reconstruction repose sur certaines règles ou principes méthodologiques : c'est sur la base de gènes universellement partagés par ces organismes cellulaires que l'on reconstruit un arbre phylogénétique à partir d'un hypothétique ancêtre commun. L'arbre du vivant est donc défini par ces règles. Si les virus comme groupe (c'est-à-dire si « tous » les virus) ne partagent aucun

gène commun avec tous les organismes cellulaires, on ne peut les inclure dans l'arbre du vivant, qu'on les considère vivants ou non.

Cette première analyse permet de montrer que les problèmes ne sont pas liés de la même manière par les chercheurs. Mais on observe également des différences dans la pertinence accordée aux questions. Il est particulièrement intéressant de noter la présence d'un désaccord sur le statut de la question « les virus sont-ils vivants ? ». Est-ce une question scientifique ?

Par exemple, Didier Raoult, l'un des chercheurs ayant proposé d'inclure les virus géants comme un quatrième domaine dans l'arbre du vivant (Raoult et al. 2004), réagit à l'article de Moreira et López-García de 2009 en estimant que cet article, présentant dix raisons d'exclure les virus de l'arbre du vivant, est une sorte de « décalogue » et constitue une réaction « plus religieuse que scientifique, et [qui] est plus le résultat de déductions que de données observées » (Raoult 2009, p. 1). L'auteur n'explique pas exactement ce qu'il entend par « religieux » ici, mais il semble que le terme, opposé à « scientifique » qui est lui-même associé au travail sur des « données observées », pourrait signifier « ce qui ne part pas de ou ne s'appuie pas sur des données observées ».

Mais Raoult affirme également dans sa réponse qu'« il n'y a pas d'arbre universel [de la vie], et [que] la vie n'a pas non plus de sens scientifique » (*Ibid.*, p. 1). Une telle affirmation peut surprendre – et elle a en effet surpris Moreira et López-García (López-García et Moreira 2009) – étant donné que Raoult s'était appuyé sur l'existence d'un arbre de la vie pour y inclure les virus géants (Raoult et al. 2004), existence qu'il semble pourtant nier en 2009 comme il le fera en 2010 (l'auteur parle alors de « rhizome » de la vie, terme qu'il reprend à Deleuze)¹², en se référant aux travaux de

¹² Curieusement, la même année, Raoult publie un article sur le « rhizome » de la vie (Raoult 2010), et co-écrit un article qui défend l'existence d'un quatrième domaine du vivant, donc qui prend pour cadre l'arbre du vivant (Boyer et al. 2010). Il semble que l'auteur en soit en réalité venu à ne pas vraiment dissocier l'arbre et le « rhizome » de la vie (Boyer et al. 2010), ce qui est très étrange. A notre connaissance, l'auteur ne s'explique pas sur ce point.

Ford Doolittle et de Eric Bapteste (Doolittle & Bapteste 2007) sur lesquels nous reviendrons (voir section 6.3).

On peut également être surpris par le fait que Raoult, dans ce même article de 2009, semble bien essayer de définir la vie, juste après avoir déclaré que la vie n'avait pas de sens scientifique.

La vie ne devrait pas être définie en considérant uniquement des propriétés biologiques définitives ; notre définition de la vie devrait évoluer pour intégrer toute la connaissance disponible à un moment spécifique. Par conséquent, pour définir la vie (si l'on veut le faire, et il n'y a pas de consensus sur ce point), toutes les données biologiques connues devraient être intégrées. (Raoult 2009, p. 1)

L'auteur donne alors une série de ressemblances entre les virus géants, l'ARN, les gènes, les protéines, les archées et bactéries, et semble conclure en faveur du caractère vivant des virus : « les virus font partie de la biologie (un mot qui est dérivé du grec *biola* qui signifie l'étude de la vie) » (*Ibid.*, p. 1). Bien qu'on rattache en général l'étymologie du mot biologie au grec *bios* (vie) et *logos* (science, discours), ce que nous voulons souligner ici, c'est que la position de Raoult, contradictoire dans sa formulation puisqu'elle affirme qu'il n'y a pas de définition scientifique de la vie tout en soulignant qu'il faut intégrer toutes les connaissances scientifiques existantes pour définir la vie, pourrait illustrer une certaine méfiance envers le fait de définir la vie, accompagnée d'un certain besoin de la définir, du moins si l'on veut statuer sur des cas problématiques comme semblent l'être les virus.

D'autres chercheurs, tel Navas-Castillo, ont également critiqué la démarche de Moreira et López-García et notamment « l'idée de lier de vagues définitions philosophiques de la "vie" à l'inclusion [des virus] dans l'arbre de la vie » (Navas-Castillo 2009, p. 1). L'auteur ici ne cherche pas à donner une définition de la vie, tâche qu'il semble laisser aux philosophes. Et pourtant, sa réponse à l'article de Moreira et López-García semble en partie constituer un argumentaire en faveur du statut vivant des virus, soulignant que certains arguments utilisés par Moreira et López-García pour prouver que les virus ne sont pas vivants pourraient s'appliquer à d'autres entités

qu'on qualifie de vivantes. Cependant, l'auteur ne statue pas sur la question, et conclut ainsi :

Je trouve les « dix raisons » de Moreira et López-García beaucoup trop peu convaincantes pour changer soit ma dévotion à étudier les virus ou ma forte conviction que les virus, vivants ou non, sont une part inaliénable de l'histoire de la vie. (Navas-Castillo 2009, p. 1)

Navas-Castillo, en utilisant des mots très forts comme « conviction » ou « dévotion », semble donc au final affirmer que le problème du statut (vivant ou non) des virus n'est pas forcément un problème scientifique ou plutôt empirique, et qu'il n'est en tout cas pas nécessaire de statuer clairement sur ce problème pour inclure les virus dans l'arbre de la vie. Les virus appartiennent à l'arbre de la vie car ils sont « une part inaliénable de l'histoire de la vie ». On a déjà souligné le fait que Moreira et López-García dissociaient le fait d'*avoir un rôle important dans l'évolution de la vie* et le fait d'*être inclus dans l'arbre de la vie*. Navas-Castillo semble au contraire associer strictement ces deux aspects. Cela reflète non seulement des manières diverses d'articuler différents problèmes, mais aussi différentes conceptions de ce qu'est « l'arbre de la vie », point sur lequel nous reviendrons.

Le problème de la scientificité de la question « les virus sont-ils vivants ? » a également été soulevé par d'autres chercheurs dans leur réponse à l'article de Moreira et López-García. Eugene V. Koonin, chercheur au National Center for Biotechnology Information et à la National Library of Medicine au sein du National Institutes of Health de Bethesda aux Etats-Unis, Tatiana G. Senkevich, elle aussi chercheuse au National Institutes of Health mais rattachée au Laboratory of Viral Diseases du National Institute of Allergy and Infectious Diseases, et Valerian V. Dolja, chercheur au Department of Botany and Plant Pathology et au Center for Genome Research and Biocomputing de l'Oregon State University, expliquent pour leur part les « discussions vives sur l'évolution des virus » (leurs origines, leurs rôles dans les origines et l'évolution de la

vie) par la découverte du géant Mimivirus, comme l'avaient fait Moreira et López-García, mais aussi par les travaux de métagénomique¹³ virale (Koonin et al. 2009, p. 1).

Les auteurs décrivent l'article de Moreira et López-García comme construit autour de trois points fondamentaux : « Les virus ne sont pas vivants, contrairement aux affirmations qui le soutiennent ; les virus n'appartiennent pas à l'arbre de la vie ; et les virus ne sont pas anciens et ne sont pas pertinents pour la reconstruction de l'évolution cellulaire » (Koonin et al. 2009, p. 1). La réponse de Koonin, Senkevich et Dolja est essentiellement axée sur la critique des deux derniers points – nous reviendrons sur ceux-ci dans la section consacrée à l'étude des problèmes d'origines, de rôles et de classification (6.3) – mais les auteurs prennent cependant le temps de donner leur point de vue sur le problème du statut des virus.

Savoir si les virus sont vivants ou non est une question que les auteurs qualifient de « métaphysique plus que scientifique », ce pourquoi ils laissent « la recherche de la meilleure définition de la vie aux philosophes » (Koonin et al. 2009, p. 1). Cependant, et alors même qu'ils semblent déconnecter le problème du statut vivant des virus de leur rôles dans l'évolution, les auteurs affirment néanmoins que les virus sont une part essentielle du « biome » de la planète.

Vivants ou « non morts » [*undead*]¹⁴, les virus sont des entités génétiques évoluant distinctes, qui constituent collectivement le monde viral (la virosphère), une part cruciale du biome de notre planète. (Koonin et al. 2009, p. 1)

On peut se demander ici, comme nous l'avons fait en étudiant la réponse de Navas-Castillo, si les auteurs n'ont pas implicitement fait des virus des êtres vivants, « non morts », puisqu'ils incluent les virus dans le « biome ». Cependant, leur position consiste à dire que les scientifiques n'ont pas à définir la vie, et qu'il n'est pas nécessaire de le faire pour rattacher les virus à l'ensemble de ce qui évolue dans le

¹³ Sur la métagénomique, nous renvoyons à l'introduction du chapitre, note 4, et à la suite de ce chapitre.

¹⁴ Il est difficile de traduire « *undead* » : ramené du monde des morts, « démort », ramené à la vie. Le choix du terme peut faire référence à l'argumentaire de Moreira et López-García, selon lesquels les virus sont « rendus vivants » (« *lived* ») par les cellules (Moreira et López-García, p. 307).

monde vivant : le « biome » (sur la manière plus précise dont les auteurs, en particulier Eugene Koonin, envisagent la question de la définition de la vie, voir Koonin 2012, Koonin & Starokadomskyy 2016 ; nous y reviendrons dans la section 6.2).

Dans leur réponse aux réactions à leur premier article, López-García et Moreira reviennent sur le problème de la scientificité de la question « les virus sont-ils vivants ? » et plus généralement de la définition de la vie. Les auteurs considèrent que ces questions n'ont rien de métaphysique, comme Koonin et ses collègues ont pu l'affirmer, et qu'elles sont encore moins religieuses, comme Raoult a pu l'affirmer. Cherchant d'abord à clarifier la démarche de leur article ayant suscité ces réactions, López-García et Moreira insistent sur le fait qu'ils ont présenté des arguments de nature différente. La plupart des arguments sont « méthodologiques » et se réfèrent selon les auteurs à « ce qu'on ne peut pas faire » (López-García et Moreira 2009, p. 1). Par exemple, les neuf arguments consacrés à la démonstration de l'impossibilité d'inclure les virus dans l'arbre de la vie sont de nature méthodologique : étant donné la méthode utilisée pour définir et construire un arbre de la vie, les virus ne peuvent pas y être inclus (voir section 6.3). Mais les auteurs ont également présenté des arguments de type épistémologique, ce qu'ils définissent comme des arguments se référant à « ce qu'on ne devrait pas faire ». Ils ont alors produit des arguments montrant qu'on « ne devrait pas » considérer les virus comme vivants. Ainsi, la question « les virus sont-ils vivants » ne serait ni métaphysique ni philosophique, mais elle serait d'ordre épistémologique.

Avant de préciser ce point, il est intéressant de discuter le sens que les auteurs donnent aux mots « méthodologique » et « épistémologique » ici, ce dernier terme étant par exemple associé à « ce qu'il faudrait faire ou ne pas faire » (et non, comme le terme « méthodologique », à « ce qu'on doit ou ne doit pas faire »). Mais « épistémologique » pourrait être défini différemment, comme ce qui relève de l'analyse de l'activité scientifique : des *présupposés* de l'analyse scientifique, des *modes de changements* dans les sciences, mais aussi de l'analyse des *méthodes de*

justification utilisées dans les sciences.¹⁵ Autrement dit, l'épistémologie serait peut-être non pas un « guide » consistant en un ensemble de recommandations, mais plutôt une analyse des méthodologies scientifiques, de leurs présupposés et de leur confrontation ou articulation. Mais ces questions de définition mises de côté, la distinction faite par les auteurs nous semble avoir pour objectif de faire la différence entre d'une part ce qui peut être objet de discussions – tel le problème de la nature vivante ou non vivante des virus – étant donné qu'aucune méthode spécifique n'est utilisée et généralement acceptée pour la résolution de ce type de problèmes, et d'autre part ce qui ne peut pas être objet de discussions – tel le problème de l'inclusion des virus dans l'arbre du vivant – à partir du moment où une méthode définie est acceptée et utilisée (ici l'ensemble des méthodes de phylogénie moléculaire associé à la définition de l'arbre de la vie).

Pour López-García et Moreira, les deux problèmes que sont définir la vie et préciser la nature vivante ou non vivante des virus sont donc « épistémologiques », terme que les auteurs distinguent précisément de « métaphysique » (et de « religieux »).

[L'argument concernant ces deux problèmes est] de nature épistémologique et concerne la manière dont les êtres humains conceptualisent le monde naturel qui les entoure. Il n'est ni métaphysique [...] ni (et encore moins) religieux comme cela a été affirmé sans fondement. En tant que biologistes, nous avons affaire exclusivement à des données empiriques provenant du monde matériel, à partir duquel nous extrayons des informations qui permettent la construction d'hypothèses et leur test par la méthode hypothético-déductive qui est la pratique commune dans notre discipline. Toute forme de spiritualité, y compris la religion ou le dessein intelligent¹⁶, sont hors du cadre de nos activités scientifiques. Nous ne sommes pas d'accord avec le fait que définir la vie devrait être laissé aux seuls philosophes, car ce sont les biologistes qui étudient véritablement la vie.

¹⁵ Nous n'entrerons pas ici dans les problèmes de définition et délimitation des tâches de l'épistémologie, en particulier les discussions telles : l'épistémologue doit-il étudier uniquement les moyens par lesquels les scientifiques justifient leurs découvertes, ou également les moyens par lesquels les scientifiques découvrent ? Nous renvoyons pour cela notamment au chapitre « Les Trois Tâches de l'épistémologie » de Hans Reichenbach (Reichenbach 2004 [1938]).

¹⁶ Ici, les auteurs font référence à un autre article écrit en réaction à leur propre article (Claverie & Ogata 2009).

Définir la vie, comme définir l'espèce, est problématique en raison de la difficulté à poser des limites à ce qui apparaît comme un continuum naturel. (López-García et Moreira 2009, p. 1)

Après avoir montré que définir la vie et discuter la nature des virus ne pouvaient être qualifiés de problèmes métaphysiques étant donné qu'il ne s'agit pas de proposer un principe immatériel ou qui serait « déconnecté » des données empiriques, et qu'il s'agit encore moins de problèmes religieux car il n'est pas question de postuler une intelligence surnaturelle pour expliquer ou définir la vie, les auteurs soulignent que la définition de la vie, comme toute question biologique, part des données empiriques (formation d'hypothèses) et y revient (test des hypothèses à partir des déductions qui peuvent en être tirées). Et c'est précisément pour cette raison que les philosophes, seuls, ne pourraient définir la vie : leurs définitions, sans le travail des biologistes, seraient déconnectées de la réalité empirique. Définir la vie et étudier la nature des virus sont donc des problèmes scientifiques *et* philosophiques pour les auteurs, problèmes particulièrement difficiles étant donné qu'il s'agit de placer une frontière dans du continu. Ici, les auteurs semblent faire référence au fait que la vie est apparue à partir de l'inerte, et qu'il y a donc une certaine forme de continuité entre l'inerte et le vivant – ce qui n'empêche pas de les distinguer mais rend difficile la position d'une frontière.

Cette analyse des réactions suscitées par un article donné nous a permis de prouver que la controverse actuelle sur la place des virus dans le monde vivant fait se rencontrer des problèmes de définition, de classification, d'origines et de rôles, problèmes qui sont jugés et liés différemment entre eux selon les chercheurs. On a pu ainsi montrer par exemple que la question du statut vivant ou non vivant des virus n'est pas toujours vue comme une question « scientifique », que l'importance des rôles des virus dans l'évolution peut être vue comme dépendante ou indépendante du problème de leurs origines et de leur classification, ou encore que l'expression « arbre de la vie » est employée pour désigner des entreprises relativement différentes. Cela

fait donc de la controverse un objet trouble et flou, aux frontières mal délimitées et aux objets définis de plusieurs manières. Mais cela en fait surtout un moyen privilégié par lequel les scientifiques peuvent préciser non seulement les problèmes, mais aussi leur position et la confronter à d'autres. Une controverse est ainsi un phénomène extrêmement utile pour tracer les différences de langage, de choix de méthodes ou d'interprétation, au sein d'une communauté scientifique donnée.

Dans l'espoir de démêler quelque peu la complexité de cette controverse, et aussi d'en comprendre plus précisément les enjeux, nous présentons maintenant séparément les problèmes de définition (6.2) puis les problèmes de classification, d'origines et de rôles (6.3), en attachant une importance particulière à l'argumentation utilisée par les chercheurs afin de comprendre les raisons de leurs désaccords.

Dans les deux sections qui suivent, nous interrogerons ainsi par exemple l'impact de la formation suivie par les biologistes et des différences entre leur(s) domaine(s) de spécialité dans la manière dont les chercheurs prennent position au sein de la controverse sur la place des virus dans le monde vivant. Si ces différences ont un impact dans les positions que prennent les chercheurs au sein des débats, elles nous semblent loin d'être systématiquement contraignantes ou déterminantes. Ainsi, deux biologistes qu'on pourrait qualifier de « systématiciens » (au sens où ils seraient, entre autres, spécialistes des méthodes et des problèmes de reconstruction phylogénétique) seront en général d'accord sur la question de l'inclusion ou non des virus dans l'arbre du vivant. Par exemple, Eugene Koonin et ses collègues n'incluent pas les virus dans l'arbre du vivant, et sur ce point ils sont d'accord avec David Moreira et Purificación López-García (voir section 6.3). Mais ils peuvent très bien s'opposer sur la définition des virus et sur les rôles qu'on peut leur accorder dans les origines de la vie. Les chercheurs mentionnés ci-dessus sont en effet en désaccord sur ces questions. Nous défendrons ainsi l'idée que la formation suivie et les domaines de la biologie dans lesquels un biologiste peut être dit « spécialiste » peuvent certes expliquer en partie les prises de position et les manières d'argumenter, mais ils ne sont qu'un facteur

parmi d'autres qui contribuent à façonner la manière dont un chercheur prend position sur un problème donné.

Nous soulignerons alors, au sein de cette controverse, *la concurrence entre différents schèmes explicatifs*, chaque schème explicatif reposant sur un ensemble varié de méthodes et de techniques jugées non seulement pertinentes mais aussi plus appropriées que d'autres pour la résolution des problèmes envisagés. Par exemple, les approches du problème de la classification des virus dans l'arbre du vivant incluent des approches phylogénétiques, mais aussi des approches davantage écologiques ou évolutionnaires en un sens large, qui ne font pas nécessairement intervenir les méthodes de reconstruction phylogénétique, en particulier la cladistique. En outre, au sein des approches phylogénétiques, on peut encore distinguer entre des approches génomiques et des approches davantage structurales (voir section 6.3).

Au-delà des différences entre des méthodes ou approches scientifiques, on peut également parfois identifier des différences d'approches « ontologiques »¹⁷, certains chercheurs mettant l'accent sur la substance plutôt que sur les processus ou plus exactement sur l'individu plutôt que sur les relations (ou inversement). C'est ce que nous montrerons notamment lorsque nous analyserons l'emploi du terme « autonomie » (voir section 6.2).

Enfin, on interrogera aussi la présence et l'importance de différents « cadres épistémologiques » qui constituent la perspective au sein de laquelle les problèmes sont examinés. Par exemple, nous essaierons de mesurer l'importance et les limites de la dichotomie entre perspective nucléocentrique (centrée sur la réplication qui est ici pensée comme antérieure logiquement ou historiquement à l'apparition du métabolisme) et perspective cytoplasmique (centrée sur le métabolisme, mais aussi souvent sur la compartimentation), lorsqu'il s'agit d'interroger les rôles que les virus pourraient avoir joué historiquement dans les origines de la vie (rôles phylogénétiques) ou les rôles que pourraient jouer les virus dans la compréhension et la reconstruction

¹⁷ Le terme « ontologique » renvoie dans ce cadre à ce qui concerne *l'être*, la réalité.

des étapes menant aux premières formes de vie (rôles opérationnels et rôles métaphoriques) (Kamminga 1980 & 1988, Podolsky 1996 ; voir section 6.3).

Mais nous montrerons que les désaccords ne peuvent cependant se résumer à des différences de formations, de méthodes et de techniques, ou à des différences d'approches ou cadres (qu'ils soient ontologiques ou épistémologiques). Les désaccords reposent également sur d'autres facteurs, tels :

- une certaine manière d'interpréter les résultats en fonction de *décisions* qui, dans un contexte où il reste des incertitudes, ne semblent pas être de simples déductions à partir d'un ensemble donné de connaissances ;
- une certaine utilisation du langage, un même mot pouvant être associé à des idées, définitions ou sens différents, ou pouvant être interprété voire « déformé » plus ou moins fortement, ce qui confère à cette controverse un rôle de confrontation de différents sens, la réalité biologique pouvant être « découpée » différemment ;
- et dans certains cas, la manière dont certains chercheurs opposent le discours « consensuel » ou « traditionnel » à la « nouveauté », ou encore le « paradigme » à des propositions « révolutionnaires », opposition souvent associée à la défense ou, à l'inverse, à la critique de biologistes dont l'autorité en biologie ou en virologie en particulier est en général reconnue. Nous verrons ainsi comment sont discutés les travaux notamment de Lwoff sur le concept de virus, mais aussi ceux de Carl Woese sur l'arbre du vivant par exemple. Nous examinerons ici la manière dont certains biologistes se réfèrent aux travaux de certains sociologues et philosophes des sciences, et notamment Thomas Kuhn et Karl Popper, pour analyser les changements et les débats au sein de leur domaine d'activité scientifique.

On pourrait être tentée d'expliquer les désaccords au sein de cette controverse par la présence de différents « styles » (de recherche, de raisonnement, de pensée). La notion de style est en effet souvent utilisée par les historiens, philosophes et sociologues des sciences pour analyser notamment les controverses scientifiques

(Trenn & Merton 1979, Fleck 1980, Hacking 1992, Crombie 1994, Fujimura & Chou 1994, Helvoort 1992, Amsterdamska 2004, Keating & Cambrosio 2007, Méthot & Alizon 2015). Quoique définie différemment selon les auteurs, on peut donner une définition générale de la notion de « style » dans les sciences.

Dérivant du concept de « style de raisonnement » de Ian Hacking – lui-même inspiré par la notion de « style de pensée scientifique dans la tradition européenne » d’Alistair Crombie – la notion de « style » renvoie essentiellement à la formation historique dans les sciences de pratiques et méthodologies distinctes. Les styles structurent ce qui compte comme une preuve, les questions qu’il est pertinent de poser, ce qui a valeur de vérité, et les explications acceptées dans divers contextes de recherche et/ou culturels. À côté du développement de styles individuels de pratique, on observe l’émergence de nouveaux standards pour les mesures, l’objectivité, la preuve, etc. Bien que les styles soient flexibles, ils ne sont pas des catégories vagues ou relativistes ; ils admettent des règles, des systèmes de normes, des techniques reconnues et des méthodes de justification. (Méthot & Alizon 2015, p. 119)¹⁸

Cependant, même s’il est indéniable qu’il y a entre les chercheurs étudiés ici des différences de méthodes et de manières de penser, différences qui comme un « style » de recherche influencent ce qui est reconnu comme une « preuve » ou encore ce qui est reconnu comme une question pertinente, nous resterons très prudente face à l’usage de la notion de « style » de recherche comme outil d’analyse de cette controverse.

En effet, nous ne pensons pas que les chercheurs puissent en général être clairement et « définitivement » rattachés à un style de recherche bien défini et contraignant – quand bien même les chercheurs se décriraient eux-mêmes comme étant rattachés à une école ou une perspective. Par exemple, l’approche génomique n’est pas spécifique à certains chercheurs. Elle est depuis la fin des années 1990 quasi-omniprésente, mais plus ou moins centrale et plus ou moins questionnée dans les

¹⁸ Helvoort rapproche notamment la notion de « style de pensée » de Ludwig Fleck et la notion de « paradigme » chez Thomas Kuhn (Helvoort 1992, p. 243, note 4).

travaux des chercheurs. *De ce point de vue*, les chercheurs participant à la controverse sur la place des virus dans le monde vivant participent tous du même « style » de recherche, mais à des degrés différents. Ou encore, l'approche cytoplasmique dont se revendiquent Purificación López-García et David Moreira n'est pas, comme nous le montrerons (6.3), forcément incompatible avec l'approche nucléocentrique. Un style de recherche n'est donc pas strictement « fermé » aux méthodes et questions posées dans le cadre d'approches différentes. Enfin, la vie peut par exemple être conçue comme cellulaire par différents chercheurs, et cependant ceux-ci peuvent ne pas être du tout d'accord sur ce que pourraient être les cellules primitives ou encore sur la nature des virus.

Ainsi, si la notion de « style » peut être utilisée pour l'analyse de cette controverse, c'est moins comme quelque chose de fixe, bien défini et contraignant – comme Helvoort l'utilise en s'inspirant de Ludwig Fleck, par exemple en soulignant « la force contraignante » d'un style de pensée qui détermine la manière dont chaque concept est formulé et défini ; Helvoort 1992, pp. 243-244) – que comme quelque chose de « flexible » qui évolue avec le temps (dans une certaine mesure), et de relativement hétérogène, le style de recherche d'un chercheur pouvant associer des méthodes et des présupposés très variés.

Enfin, nous considérons plus largement que cette controverse est certes un lieu où s'opposent différentes approches (ou « styles »), mais elle est aussi un lieu où leur confrontation conduit parfois à leur modification voire à leur redéfinition. Il est possible que la difficulté à identifier précisément des styles, et à leur attribuer un aspect résolument contraignant, soit une caractéristique d'une controverse relativement « jeune ». Mais on peut également supposer que l'individuation précise de différents styles et leur solidification n'est pas systématique, et qu'elles dépendent de nombreux facteurs, allant de la distance géographique au contexte politique, en passant par l'exigence d'étudier toutes les possibilités d'un « style » donné avant de pouvoir s'investir – et demander des investissements – dans des approches ou styles très différents du même problème (voir par exemple Méthot & Alizon 2015).

6.2. NATURE ET DEFINITION DES VIRUS : LES VIRUS SONT-ILS VIVANTS ? SONT-ILS DES ORGANISMES ? COMMENT DEFINIR LES VIRUS ?

Nous présentons ici simultanément les débats autour du statut « vivant » des virus et ceux concernant leur statut d'« organisme », non seulement parce que la distinction entre « être vivant » et « être un organisme » n'est pas toujours faite par les chercheurs, mais aussi parce que, même lorsque la distinction est faite, ces deux questions sont souvent liées de manière intime dans l'argumentation des auteurs. Nous avons ajouté à ces deux questions une troisième : comment définir les virus ? En effet, nous sommes jusqu'à présent partie de l'idée que la controverse actuelle sur la place des virus dans le monde vivant avait lieu sur fond d'un « accord » sur une définition relativement consensuelle des virus, définition proche de celle donnée par Lwoff en 1957. Or nous montrerons ici, en examinant les débats portant sur la « vie » et le caractère d'« organisme » des virus, que cet accord ne vaut que dans une certaine mesure. Ce qu'est un « virus » n'est peut-être pas exactement la même chose pour tout membre de la communauté actuelle des virologistes, et plus largement de celle des biologistes. Ainsi, même si les virus constituent pour les biologistes actuels une catégorie distincte, la définition de cette catégorie ne fait pas vraiment consensus.

L'enjeu de cette analyse est principalement le suivant : est-ce que les désaccords entre les chercheurs sur le statut (vivant ou non vivant ; organisme ou non organisme) des virus proviennent uniquement du fait qu'ils n'ont pas la même définition de ce qu'est la vie (ou le vivant) et de ce qu'est un organisme ? Ou leurs désaccords ont-ils d'autres sources, d'autres facteurs ? Il arrive en effet de lire que la réponse à la question « les virus sont-ils vivants ? » *dépend* de la définition de la vie adoptée (voir par exemple Carter & Saunders 2007, p. 6). Pourtant, nous montrerons que des chercheurs adoptant la même définition de la vie (du moins du point de vue des « propriétés » incluses dans cette définition) peuvent néanmoins être en désaccord sur le statut vivant ou non vivant des virus.

Face aux questions de statut des virus (vivant/organisme), les chercheurs adoptent différentes positions que l'on peut, en première approche, classer de la manière suivante.

1. *Les virus ne sont pas vivants et ils ne sont pas des organismes* (par exemple van Regenmortel 2010 ; Moreira & López-García 2009 ; Morange 2011)
2. *Les virus sont des organismes vivants* (par exemple Bandea 1983 & 2009a ; Raoult & Forterre 2008 ; Forterre 2016 ; Claverie & Abergel 2016)
3. *Les virus sont vivants mais ne sont pas des organismes* (par exemple Dupré & O'Malley 2009)
4. *La question « les virus sont-ils vivants ? » est une question mal posée* (Koonin & Starokadomskyy 2016 ; Bruylants et al. 2010), *inutile ou non scientifique* (Raoult 2009).

6.2.1. Les virus ne sont pas vivants et ils ne sont pas des organismes

6.2.1.1. Absence de métabolisme et d'autonomie fonctionnelle : la position « orthodoxe » sur les virus comme parasites génétiques non vivants

Dans un article consacré aux problèmes liés à la taxonomie virale et paru en 2004, Marc H. V. van Regenmortel, alors chercheur à l'Université de Strasbourg en France, et Brian W. J. Mahy, rattaché au Centers for Disease Control and Prevention à Atlanta en Géorgie (États-Unis), mettent en garde leurs lecteurs contre le fait de décrire les virus comme des « microorganismes » (van Regenmortel & Mahy 2004). Les auteurs se réfèrent, pour préciser ce point, au VII^{ème} rapport du Comité International de Taxonomie des Virus (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV), et plus précisément à un chapitre rédigé par Marc van Regenmortel lui-même, Président de

l'ICTV de 1996 à 2002¹⁹, sur le concept d'espèce dans la taxonomie virale (van Regenmortel 2000). Dans ce chapitre, van Regenmortel définit ainsi ce qu'est un virus :

Un virus est un biosystème élémentaire qui possède certaines propriétés des systèmes vivants tels que le fait d'avoir un génome et d'être capable de s'adapter à des environnements changeants. Cependant, les virus ne peuvent pas capturer ni stocker de l'énergie libre et ils ne sont pas fonctionnellement actifs hors de leurs cellules hôtes. Bien que les virus soient des pathogènes, ils ne sont pas de véritables microorganismes pathogènes. (van Regenmortel 2000, p. 3)

À partir de cette première description, il semble que van Regenmortel distingue les virus des microorganismes en raison de l'absence d'un métabolisme (système capable d'utiliser et de stocker l'énergie notamment) et du fait d'une certaine dépendance des virus envers leurs cellules hôtes, les virus n'étant « fonctionnellement actifs » que dans les cellules hôtes. Mais l'auteur ne considère pas seulement que les virus ne sont pas des microorganismes : il pense également que les virus ne peuvent être considérés comme « vivants ».

Un virus possède à la fois des *propriétés intrinsèques* (par exemple, sa taille) et des *propriétés relationnelles* (par exemple, son hôte), le second type de propriété n'existant qu'en vertu d'une relation avec d'autres objets. Ces propriétés sont soit des *propriétés résultantes*, déjà possédées par les composants du virus (la masse du virion est égale à la somme de la masse de ses parties), soit des *propriétés émergentes* que seul le système entier possède et qui sont absentes de ses parties constitutives (par exemple, le cycle de réplication virale ou la niche écologique virale). Il faut souligner que seuls les cellules et les systèmes multicellulaires possèdent la propriété émergente d'être vivant et que cette propriété n'est pas présente dans les organelles intracellulaires ou les molécules individuelles. Un virus devient une partie d'un système vivant seulement après que son génome a été intégré dans la cellule hôte et la réplication virale est rendue possible par

¹⁹ De plus amples informations sur la carrière de l'immunochimiste et virologue Marc van Regenmortel sont disponibles par exemple ici : <https://www.omicsonline.org/editor-profile/Marc-Van-Regenmortel/>. En particulier, van Regenmortel s'intéresse à la taxonomie virale, à l'immunochimie des virus, mais aussi aux vaccins (en particulier les vaccins contre le virus de l'immunodéficience humaine ou virus du SIDA) et à la philosophie des sciences.

l'activité métabolique de la cellule. Les virus ne sont pas des organismes vivants et ils occupent une position unique en biologie. Puisqu'ils ne sont pas fonctionnellement actifs hors de leurs cellules hôtes, ils ne mènent qu'une sorte de vie empruntée. (van Regenmortel 2000, pp. 3-4)

Dans ce passage, van Regenmortel fait de la vie, ou plutôt du fait d'être vivant, une propriété émergente, propriété qui n'émergerait qu'au sein des systèmes cellulaires (uni- et pluricellulaires). Une telle caractérisation fait de la vie à la fois quelque chose de distinct conceptuellement de l'idée d'organisme et de microorganisme, mais qui ne saurait exister hors d'un système cellulaire de type microorganisme ou organisme. De cela, il semble qu'on peut conclure que selon l'auteur un être vivant est nécessairement un organisme ou microorganisme cellulaire. Dans un article plus tardif, comme nous le montrons ci-dessous, l'auteur distinguera pourtant entre le fait d'être « vivant » et le fait d'être un « organisme » – tout organisme étant vivant, mais tout agent vivant n'étant pas nécessairement un organisme.

Cette propriété émergente qu'est la vie n'est pas précisément définie ici, mais il semble qu'elle soit associée pour l'auteur au fait de pouvoir se répliquer par une activité métabolique propre et au fait d'être « fonctionnellement actif ». Les virus n'étant fonctionnellement actifs que dans leurs cellules hôtes, et cette activité étant « rendue possible par l'activité métabolique de la cellule », alors l'auteur peut en conclure que la vie des virus, si vie il y a, n'est « qu'une sorte de vie empruntée ».

Nous avons déjà noté au début de ce chapitre le caractère étonnant de la formule utilisée par van Regenmortel, formule identique à celle de Burnet mais qui véhicule une idée presque opposée, puisque selon Burnet c'est parce que les virus mènent cette « sorte de vie empruntée » qu'ils sont bel et bien vivants (voir le chapitre 3 de cette thèse). Mais on peut également noter l'emploi du mot « actif » et le fait que le virus au sein de la cellule soit vu comme une « partie » d'un être vivant. Une telle analyse semble faire de la cellule l'agent par excellence, soit l'entité de référence privilégiée pour l'analyse des processus biologiques et biochimiques. La « vie » du virus au sein d'une cellule infectée est une vie « empruntée » parce que l'activité du virus

est « rendue possible » par la cellule. L'activité du virus intracellulaire est donc une activité dépendante de celle, considérée ici comme plus fondamentale ou première, de la cellule. Mais on peut se demander dans quelle mesure la cellule est plus « autonome » lors d'une infection virale que le virus lui-même : l'activité du virus n'est-elle pas également rendue possible par le virus lui-même ?

Enfin, on peut s'interroger sur le fait que la vie ne puisse émerger qu'au sein d'une organisation cellulaire : qu'est-ce précisément que la « vie », et pourquoi ne pourrait-elle pas émerger au sein de systèmes autres que cellulaires ?

En 2010, van Regenmortel est revenu sur certaines de ces questions (van Regenmortel 2010). Comme pour les écrits précédemment cités, l'analyse de l'auteur sur le statut des virus (vivant/organisme) prend place dans le cadre d'une réflexion générale sur la taxonomie virale et sur la notion d'espèce, en particulier dans le domaine de la virologie. Ce cadre nous paraît important pour comprendre la manière dont l'auteur précisera ici son argumentation en faveur de l'idée que les virus ne sont ni des « agents vivants » ni des « organismes vivants » (van Regenmortel 2010, p. 1).

Dans cet article, l'auteur insiste à la fois sur la distinction entre l'espèce comme construction humaine et l'espèce comme catégorie naturelle, et sur la distinction entre l'espèce comme concept abstrait (forgé par les scientifiques à partir d'un ensemble de caractères génotypiques et phénotypiques) et l'espèce comme entité concrète (qui renvoie à des objets spécifiques existant dans le temps et dans l'espace, c'est-à-dire les organismes inclus dans une espèce donnée). Selon l'auteur, les espèces sont « des produits de l'évolution et de la sélection naturelle » (soit des populations d'organismes bien réels), mais ces produits ne peuvent exister indépendamment de la conceptualisation que l'être humain en fait (les espèces sont donc des constructions mentales) (van Regenmortel 2010, p. 1 et p. 3).²⁰

²⁰ Dans cet article, il nous semble que l'auteur associe l'idée de « catégorie naturelle » uniquement à une pensée de type « fixiste » où les espèces sont vues comme des types donnés et n'évoluant pas. Cependant, il est possible de voir les espèces comme des catégories naturelles même au sein d'une pensée évolutionniste.

L'espèce a donc un statut ambigu, entre entité réelle et catégorie heuristique. On retrouve la même ambiguïté sur la notion de vie, qui est également décrite au sein d'une approche à la fois réaliste/essentialiste et constructiviste, « vie » qui désigne à la fois une construction mentale et un ensemble d'entités bien réelles.

La vie n'est ni une entité matérielle, ni une force, ni une propriété mais un concept qui a pour référents toutes les entités vivantes passées, présentes et futures. Tous les agents vivants possèdent la propriété d'être vivant et le concept « vie » correspond à la représentation conceptuelle de cette propriété. [...] Les agents vivants sont définis par le groupe suivant de propriétés dont la plupart, mais pas nécessairement toutes, doivent être présentes dans chaque cas :

Des propriétés compositionnelles et structurales telle la présence d'acides nucléiques, de protéines et de membranes lipidiques.

Des propriétés fonctionnelles telle la capacité à croître et se développer, à se reproduire et à se réparer soi-même.

Des propriétés tels le métabolisme et l'adaptation qui résultent des interactions avec l'environnement. (van Regenmortel 2010, p. 5)

Ainsi définie, la vie suppose la présence de la plupart de ces propriétés – dont la présence simultanée s'explique selon l'auteur par l'existence de relations sous-jacentes qui lient ces propriétés et les rendent dépendantes les unes des autres. Ainsi, un organe est « vivant » ou est un « agent vivant ». Mais l'auteur souligne alors qu'un organe n'est pas un organisme, car celui-ci suppose, en plus des propriétés énoncées ci-dessus, encore d'autres propriétés. Dans cet article, « être un agent vivant » et « être un organisme » sont donc distingués.

Pour être qualifié d'organismes cependant, les agents vivants doivent en outre être membres d'une lignée reproductrice caractérisée par un cycle de vie et doivent posséder une autonomie fonctionnelle qui leur permet de se contrôler eux-mêmes et d'être au moins en partie indépendants des autres organismes et influences environnementales (van Regenmortel 2010, p. 5)

C'est ainsi à partir d'une définition de la vie impliquant le « métabolisme » notamment que l'auteur exclut les virus des vivants. Et c'est à partir d'une définition de l'organisme vivant comme membre d'une lignée reproductrice « caractérisée par un cycle de vie » et possédant une autonomie fonctionnelle et une indépendance relative que l'auteur affirme que les virus ne sont pas des organismes vivants « car ils n'ont pas d'autonomie fonctionnelle, d'activités métaboliques et de comportement reproductif inhérent à un cycle de vie » (van Regenmortel 2010, p. 6).

Avant de discuter les définitions de van Regenmortel, il est important de noter que l'auteur s'attache ici avant tout à déconstruire l'idée que les virus pourraient être inclus dans l'arbre de la vie en tant qu'« organismes codant pour des capsides », une hypothèse proposée par Raoult et Forterre en 2008 (Raoult & Forterre 2008). Sans entrer pour le moment dans l'analyse de la position de Raoult et Forterre, nous présentons ici la définition des virus comme « organismes codant pour des capsides » afin de montrer les points de désaccord soulevés par van Regenmortel. Selon Raoult et Forterre :

Les virus sont des organismes codant pour des capsides qui sont composés de protéines et d'acides nucléiques qui s'auto-assemblent en une nucléocapside, qui ne se multiplie pas par fission binaire et qui utilisent un organisme codant pour un ribosome [organisme cellulaire] pour la synthèse de leurs protéines et la production de l'énergie et des précurseurs requis pour leur cycle de vie. (Raoult & Forterre 2008, p. 314, cité par van Regenmortel 2010, p. 5)

Les auteurs soutiennent donc, à l'opposé de ce qu'affirme van Regenmortel, que les virus sont des « organismes ». Mais van Regenmortel rappelle les critiques qu'a rencontrées cette nouvelle définition des virus (Wolkowicz & Schaechter 2008, Moreira & López-García 2009). Et surtout, il présente ces critiques comme découlant notamment du fait que la nouvelle définition

est en désaccord avec la *conception plus orthodoxe* qui considère que les virus sont des parasites génétiques, polyphylétiques, incapables de s'auto-entretenir et

de s'auto-répliquer, mais capables d'acquérir des gènes à partir de cellules par transfert horizontal de gènes. (van Regenmortel 2010, p. 5, je souligne)

L'auteur présente le point de vue qu'il défend – ainsi que les références qu'il cite – comme une « conception plus orthodoxe ». Autrement dit, en plus des arguments qui viendront étoffer sa position, l'auteur se situe d'une certaine manière dans le débat, en se plaçant du côté de l'orthodoxie et du « consensus ».

Aujourd'hui, le consensus parmi les biologistes est que les cellules sont les entités les plus simples qui puissent être dites vivantes. Les virus sont considérés comme des parasites génétiques qui dépendent entièrement de leurs hôtes pour leur répllication. Ils ne s'auto-répliquent pas ni ne s'auto-entretiennent mais sont répliqués, d'une manière plus passive qu'active, par les activités métaboliques des cellules qu'ils infectent. (van Regenmortel 2010, p. 4)

On peut remarquer plusieurs choses ici.

D'une part, le choix des mots est très différent selon les chercheurs, tout comme le choix d'une tournure active ou passive pour les verbes employés. Là où van Regenmortel souligne l'absence d'autonomie des virus, qui sont vus comme « incapables de s'auto-entretenir et de s'auto-répliquer », Raoult et Forterre affirment que les virus « s'auto-assemblent » et « utilisent un organisme codant pour un ribosome ». Ce choix de vocabulaire, loin d'être anodin, exprime l'attribution de l'activité et d'une certaine forme d'autonomie à la cellule ou au virus. Nous reviendrons sur la notion d'autonomie et son rôle important dans les débats (voir 6.2.3.2).

D'autre part, ce débat autour de la définition des virus comme organismes ou non, comme vivants ou non, soulève une question. Dans quelle mesure y a-t-il aujourd'hui un accord ou un consensus des biologistes – et en particulier des microbiologistes et des virologistes – sur la définition des virus ? La conception proposée en 2008 par Raoult et Forterre fait-elle figure d'exception dans le paysage de la recherche actuelle, ou est-il possible d'identifier, en plus de la conception que van Regenmortel qualifie de « plus orthodoxe », un nombre important de conceptions divergentes des virus ? Nous

montrons que la définition des virus ne fait pas consensus parce qu'elle est remise en cause par plusieurs chercheurs. Mais dans le même temps, il semble y avoir un accord sur ce qui est la position « orthodoxe », « officielle » ou « consensuelle ».

6.2.1.2. Les définitions de « vie » et d'« organisme » de van Regenmortel : une confusion entre définitions naturelles et définitions heuristiques ?

Si l'on comprend bien comment, à partir de définitions de ce qu'est être vivant et de ce qu'est un organisme vivant, van Regenmortel en vient à penser que les virus ne sont pas des organismes vivants et qu'ils n'ont qu'une sorte de vie empruntée, plusieurs aspects de ces définitions semblent problématiques.

D'une part, pourquoi l'auteur considère-t-il que les virus n'ont pas de « comportement reproductif inhérent à un cycle de vie » ? En effet, les virus se reproduisent bien, appartiennent à des lignées reproductives et ont un cycle de vie. Il est alors possible d'expliquer cette affirmation de l'auteur par le fait que le cycle de vie des virus implique d'une certaine manière une absence de continuité morphologique et matérielle. Un virus ne se reproduit pas par fission binaire, par division d'un virus en deux nouveaux virus, mais la particule virale perd son intégrité physique, puisque le plus souvent seul l'acide nucléique pénètre dans la cellule, au sein de laquelle il ne se reproduit pas, là encore, par fission binaire. C'est donc seulement à partir de l'acide nucléique viral que de nouvelles particules virales sont reconstituées (voir les chapitres 4 et 5). C'est peut-être parce que le cycle de vie viral implique une perte d'intégrité physique que l'auteur nie aux virus la possession d'un « comportement reproductif inhérent à un cycle de vie ».

D'autre part, il n'est pas évident de déterminer le statut des définitions proposées par l'auteur. Sont-elles des définitions « naturelles », qui reflètent des catégories naturelles, ou sont-elles des constructions de catégories qui n'existent pas dans la nature mais qui sont utiles pour étudier les phénomènes biologiques ? La position de

l'auteur, même s'il décrit ces définitions comme des constructions de l'esprit, semble pourtant faire de ces définitions des reflets d'une réalité naturelle, où des « vivants » et des « organismes vivants » existent bel et bien.

En outre, le processus même par lequel ces définitions sont construites semble faire problème. En effet, l'auteur semble partir des caractéristiques des êtres cellulaires pour définir ce qu'est la vie et ce qu'est un organisme, pour affirmer ensuite que seuls les êtres cellulaires sont vivants et sont des organismes. Un tel processus de construction d'une définition ne rend-il pas le raisonnement circulaire et analogue à une pétition de principe ?

Il est possible que cette difficulté disparaisse si l'on considère que les définitions de « vie » et d'« organisme » sont des conventions ou des constructions, sans prétendre refléter des catégories naturelles. Car dans ce cas, une définition est avant tout une décision. Si l'on reprend les définitions données par van Regenmortel, on *déciderait* d'appeler « organisme » les êtres cellulaires possédant une certaine autonomie fonctionnelle et appartenant à une lignée reproductrice, et on *déciderait* d'appeler « vivantes » les entités possédant des propriétés compositionnelles/structurelles, fonctionnelles et d'autres propriétés comme le métabolisme. Puisque les définitions sont ici conçues comme des décisions, le raisonnement n'est plus circulaire : on ne suppose plus ce qu'on veut démontrer ; on décide d'une certaine définition, et on l'applique ensuite.

Concevoir les définitions comme des décisions a un autre avantage. Le problème n'est plus de savoir quelle est « la » vraie ou bonne définition de la vie ou de l'organisme, mais d'élaborer « une » définition qui soit la plus cohérente avec les faits expérimentaux et la plus utile possible comparativement à d'autres définitions possibles. Cela nous semble être un avantage car cela rend une définition de la vie ou de l'organisme moins arbitraire. Si une telle définition ne prétend plus être « la seule et unique possible » car elle reflèterait une catégorie naturelle, mais si au contraire elle ne prétend qu'à être une bonne définition, potentiellement plus utile ou/et plus

cohérente que d'autres, alors il suffit de justifier pourquoi on préfère cette définition à une autre, et non pourquoi on exclut totalement la possibilité d'autres définitions.

Il nous semble ainsi que l'argumentation de van Regenmortel, visant à exclure les virus des catégories « vivant » et « organisme », serait plus précise et peut-être aussi plus convaincante si l'auteur avait précisé le statut de ses définitions. S'il s'agit de définitions de type « constructions utiles », alors van Regenmortel semble bien réussir à montrer – à première vue, mais nous y reviendrons – qu'en vertu des définitions qu'il adopte, les virus ne sont pas vivants. Mais il faut alors justifier pourquoi ces définitions sont plus utiles que d'autres. Et si au contraire l'auteur considère que ses définitions reflètent bien des catégories naturelles, alors il faudrait argumenter en faveur de l'existence des catégories naturelles « vie » et « organisme ».

Sur ce point, nous rejoignons donc Jennifer DeBerardinis qui analyse les débats sur le statut vivant ou non vivant des virus comme un moyen de clarifier les débats sur la définition de la vie. Étudier ces débats sur les virus permettrait de dissocier deux approches coexistant au sein des débats sur la définition de la vie ou deux manières de répondre à la question « qu'est-ce que la vie ? ». La première consiste à chercher à découvrir une catégorie naturelle, alors que la seconde propose simplement de créer une catégorie utile à l'étude des phénomènes biologiques. En analysant les débats sur les virus, l'auteure remarque ceci :

Sous certains aspects, la rhétorique [utilisée par les chercheurs impliqués dans les débats sur le statut vivant ou non vivant des virus] suggère que ceux qui débattent considèrent la vie comme étant une véritable catégorie naturelle. Ce faisant, ils suivent l'esprit des débats sur la définition de la vie en général, qui impliquent souvent de confronter différentes définitions en offrant des contre-exemples [...]. La classification des entités vivantes, vue ainsi, devrait être plus qu'un outil heuristique permettant de déterminer quelles sortes d'entités les biologistes doivent étudier ; elle devrait plutôt découper un groupe unique, réel, dont les interactions avec le monde sont profondément différentes de celles des entités non vivantes. Avec une telle conception réaliste de la vie comme catégorie naturelle, le débat auxiliaire et également controversé sur le statut vivant des

virus en devient une suite logique. Après tout, si la vie est une catégorie naturelle, alors les virus sont soit vivants soit non vivants, plutôt que vivants ou non vivants *en vertu* d'une certaine définition de la vie. Bien que les virologistes semblent défendre la première conclusion, leurs arguments n'appuient en réalité que la seconde. (Duncan et al. 2013, p. 378)

Dans cet article, l'auteure ne construit pas son analyse sur l'exemple de la position de van Regenmortel, mais il nous semble que son analyse reste pertinente dans ce cas. En observant l'argumentation de van Regenmortel, qui souligne qu'un organisme vivant « doit » avoir certaines propriétés, il est difficile de savoir s'il considère qu'un organisme « doit » avoir telle propriété parce que *c'est ainsi que sont les organismes dans la réalité* ou parce que *c'est ainsi qu'on a défini ce qu'était un organisme*.

À partir de cette analyse, on pourrait alors suggérer que les désaccords sur le statut vivant et sur le statut d'organisme des virus trouveraient leur origine dans une confusion entre définitions essentialistes et définitions constructivistes ou heuristiques. DeBerardinis montre en effet qu'une telle confusion se trouve chez plusieurs chercheurs (Duncan et al. 2013, pp. 377-381). Pourtant, si cette confusion nous semble obscurcir les débats, elle ne semble pas être la cause de leur existence. Autrement dit, nous pensons que les désaccords entre les chercheurs ne sont pas simplement le résultat de confusions entre deux manières (naturelle et heuristique) de définir le vivant et l'organisme.

En effet, en comparant la définition donnée par Raoult et Forterre des virus comme « organismes codant pour des capsides » capables de « s'auto-assembler » et d'« utiliser » la machinerie métabolique de l'hôte, à celle donnée par van Regenmortel qui conçoit les virus comme des « parasites génétiques » dépourvus « d'autonomie fonctionnelle, d'activités métaboliques et de comportement reproductif inhérent à un cycle de vie » (van Regenmortel 2010, p. 6), il nous semble que *les désaccords viennent davantage de la manière d'attribuer ou de refuser aux virus une certaine autonomie ou une certaine indépendance* (nous reviendrons dans la suite de ce chapitre sur les différences possibles entre ces deux termes). Selon van Regenmortel, l'autonomie

fonctionnelle n'est présente qu'au sein des organismes cellulaires qui, pour être définis comme « organismes », « doivent posséder une autonomie fonctionnelle qui leur permet de se contrôler eux-mêmes et d'être au moins en partie indépendants des autres organismes et influences environnementales » (*Ibid.*, p. 5). Et même si une entité n'est pas un organisme, elle doit, pour être qualifiée de vivante, être capable de « se reproduire et se réparer soi-même » (*Ibid.*, p. 5). Et c'est précisément cette autonomie fonctionnelle et cette indépendance partielle que van Regenmortel refuse d'attribuer aux virus.

L'attribution ou la non-attribution d'une « autonomie » (même relative) aux virus nous semble ainsi être l'une des principales causes des désaccords entre les chercheurs. C'est ce que nous essaierons de montrer en étudiant les argumentations d'autres chercheurs. Nous tenterons également de déterminer si ce même mot, « autonomie », est défini et compris de la même manière par les différents chercheurs, ou si différents sens sont mis derrière ce mot.

6.2.1.3. Moreira et López-García : Les virus « sont évolués » par les cellules et n'ont pas de vie propre

Deux autres chercheurs, défendant également l'idée que les virus ne sont pas vivants et ne sont pas des organismes, ont insisté sur la dépendance des virus envers les cellules. David Moreira et Purificación López-García ont pourtant, à la différence de van Regenmortel, une position très claire sur le type de définitions qu'ils mobilisent. Il s'agit de définitions heuristiques ou conventionnelles, et non de définitions naturelles.

Nous pensons que le fait de considérer les virus comme vivants ou non n'est pas qu'une question d'opinion, contrairement à ce qu'on admet communément, mais une question d'inférence et de logique en partant d'une définition donnée de la vie. (Moreira et López-García 2009, p. 307)

En 2007, López-García soulignait déjà la pluralité des définitions de la vie, et l'aspect décisionnel – et en partie arbitraire – de leur élaboration.

Il y a plusieurs définitions de la vie, mais aucune n'est complètement satisfaisante. Quel que soit le critère utilisé pour construire une définition particulière, arbitraire de la vie, on peut toujours trouver dans la nature des systèmes pour lesquels la classification vivant/non vivant est problématique ou incertaine. (López-García 2007b, p. 222)

Comme le souligne DeBerardinis, les auteurs

écartent [*deflate*] immédiatement le statut ontologique de la définition de la vie [...]. Ils procèdent en soulignant comment les caractéristiques des virus ne sont en accord avec aucune définition potentiellement viable de la vie. (Duncan et al. 2013, p. 380)

Étudier l'argumentation de ces auteurs est donc intéressant car il n'y a pas de confusion entre définitions naturelles et définitions heuristiques. Ici, une définition possible (parmi d'autres) est vue comme une catégorisation pratique qui permet de distinguer un groupe d'entités possédant des caractéristiques similaires (les « vivants ») et qu'il est utile d'étudier selon des méthodes similaires.

L'approche des auteurs consiste alors à examiner différentes définitions possibles de la vie et à déterminer si les virus peuvent être considérés vivants en vertu d'une ou plusieurs de ces définitions. Partant de l'idée qu'une définition de la vie n'est « viable » ou utile que si elle est capable d'exclure les entités qui ne sont clairement pas reconnues comme vivantes (Moreira et López-García 2009, p. 306)²¹, les auteurs étudient en particulier deux grands types de définitions minimales (se limitant à un très petit nombre de critères reconnus comme essentiels), car seules des définitions

²¹ Il semble ici qu'une définition de la vie soit bien une construction pour les auteurs, mais que d'une certaine manière, cette construction doit prendre en compte ce qui est *communément* considéré comme vivant ou non vivant. Cela conduit à se demander quel rôle a l'intuition ou la connaissance commune dans l'élaboration d'une définition scientifique (sur le rôle de l'intuition dans la définition de la vie, voir par exemple Gayon 2010).

minimales de la vie pourraient, selon les auteurs, s'appliquer aux virus.²² Le premier type de définition associe la vie à l'auto-organisation et à l'auto-maintien (c'est-à-dire au métabolisme), alors que le second définit la vie par les propriétés d'autoréplication et d'évolution. Comme le soulignent les auteurs, ces deux définitions minimales sont en lien avec les deux grandes approches qui structurent les recherches sur les origines de la vie – et donc les scénarios d'origine de la vie : l'approche cytoplasmique, qui donne la priorité au métabolisme dans l'apparition de la vie, et l'approche nucléocentrique, selon laquelle la vie a commencé avec l'émergence de la réplication et de l'évolution (López-García et Moreira 2012 ; Kamminga 1980 & 1988).

Ce rapprochement avec les recherches sur les origines de la vie est loin d'être anodin, car les auteurs consacrent également une partie de leurs recherches aux origines de la vie et même – du moins dans le cas de Purificación López-García – à l'astrobiologie (López-García 2007a & 2007b). En tant qu'actuels directeurs de recherche CNRS au laboratoire d'Ecologie, Systématique et Evolution de l'Université Paris-Sud XI, leurs recherches sont centrées sur l'étude de la diversité et de l'évolution microbienne, combinant des méthodes de reconstruction phylogénétique, des approches moléculaires à haut débit et l'exploration de milieux souvent extrêmes. Mais ces recherches les conduisent également à s'interroger sur les limites de la vie sur Terre (à partir de quand un environnement empêche-t-il la vie de se maintenir ?), et de là à s'interroger sur ce qu'a pu être la vie primitive ou sur ce qui rendrait un environnement extraterrestre « habitable ». La formation et les domaines de recherche de ces chercheurs peuvent donc expliquer dans une certaine mesure non seulement l'intérêt des auteurs pour les questions de définition de la vie, mais peut-être aussi leurs prises de position relatives à cette question.

²² En utilisant l'adjectif « minimal » ici, nous modifions le texte original puisque les auteurs utilisent le mot « *reductionist* » (Moreira et López-García 2009, p. 306). Or le terme « réductionniste » peut prêter à confusion, car il désigne le plus souvent l'idée qu'un ensemble de phénomènes pourrait être entièrement expliqué par un autre ensemble de phénomènes. Par exemple, parler du réductionnisme de la biologie à la physique et à la chimie, c'est exprimer l'idée que les phénomènes biologiques pourraient être entièrement expliqués par les phénomènes physico-chimiques. Plus précisément, Carl Hempel distingue la réduction des termes (les termes biologiques pourraient être exprimés adéquatement par les termes de la physique et de la chimie) et la réduction des lois (les lois et principes théoriques de la biologie seraient dérivables des lois physico-chimiques) (Hempel 2007 [1966], chapitre 8).

En effet, ils défendent avec d'autres chercheurs (Varela et al. 1974, Luisi 1998) et contre d'autres auteurs (par exemple Joyce 1994, Maynard-Smith & Szathmáry 1999) une approche cytoplasmique où le métabolisme et la compartimentation sont considérés comme essentiels à la vie et comme étant apparus avant la réplication imparfaite et l'évolution. En 2007, López-García a en effet soutenu que la compartimentation, souvent considérée comme secondaire dans les scénarios d'origine de la vie et en particulier dans les modèles s'appuyant sur l'hypothèse du monde ARN (sur lequel nous reviendrons ; section 6.3), est indispensable pour permettre à un système de s'individualiser par rapport à son environnement extérieur, mais aussi pour lui permettre de réguler et d'utiliser la matière et l'énergie environnante (López-García 2007a). Un tel système pourrait alors être dit vivant s'il « perdure dans le temps ». Avant même qu'il ne soit capable de se « reproduire » et de se « répliquer » à l'aide d'un système génétique semblable à celui que nous connaissons, on peut en effet imaginer que ce système soit capable de conserver son auto-organisation et de la faire perdurer dans le temps, se scindant parfois en deux comme le font les vésicules lipidiques abiotiques. Ainsi, dans un tel scénario, la réplication imparfaite et l'évolution n'arrivent qu'ensuite, et elles ne peuvent apparaître qu'au sein de systèmes compartimentés capables de réguler les échanges de matière et d'énergie et ainsi de s'auto-maintenir.

Le fait que les auteurs considèrent la « vie minimale » comme celle d'un système capable de s'auto-entretenir pourrait expliquer leur position quant à la nature non vivante des virus, dépourvus de métabolisme notamment, et incapables de « s'auto-organiser ». En effet, si on revient aux deux définitions minimales proposées par les auteurs, on remarque que dans le cadre du premier type de définition, liant la vie au métabolisme permettant l'auto-maintien et l'auto-organisation, les virus ne sauraient selon les auteurs être considérés comme vivants. « De manière évidente, comme les virus ne possèdent aucune forme d'énergie et de métabolisme lié au carbone, ils ne sont pas vivants suivant ce type de définition » (Moreira et López-García 2009, p. 306).

Mais l'analyse du second type de définition par les auteurs peut paraître plus surprenante. À première vue, il semble en effet que si l'on définit la vie par les propriétés d'autoréplication et d'évolution, les virus pourraient être considérés comme vivants, puisqu'ils se répliquent et évoluent. Les auteurs notent d'ailleurs que, « étant composés de molécules que l'on trouve dans les cellules (acides nucléiques, protéines, lipides et sucres complexes) et possédant la capacité d'évoluer, les virus sont souvent décrits comme vivants » (Moreira et López-García 2009, p. 306). Ils ajoutent même que « seule une définition de cette sorte, entièrement et exclusivement fondée sur la capacité d'évoluer, pourrait s'appliquer aux virus » (*Ibid.*, p. 306).

Pourtant, les auteurs eux-mêmes ne concluent pas de cette définition que les virus peuvent être considérés comme vivants, et ce pour deux raisons. La première raison tient à la consistance de la définition elle-même, qui n'est pas robuste selon les auteurs, car elle inclue des entités non vivantes mais qui évoluent, comme les virus informatiques par exemple. La seconde raison tient non plus à la définition elle-même, mais aux virus.

Même si nous acceptons une définition aussi imparfaite de la vie, les virus devraient encore être exclus en raison d'une particularité fondamentale de l'existence virale qui est souvent négligée : les virus ne se répliquent pas et n'évoluent pas, ils sont évolués par les cellules. Même si certains virus codent pour leurs propres polymérases, certaines étant sujettes aux erreurs [*error-prone*], leurs expression et fonction requièrent la machinerie cellulaire de telle façon que, en pratique, les virus sont évolués par les cellules – pas de cellules, pas d'évolution virale. [...] En réalité, en tant que parfaits parasites moléculaires, les virus dépendent complètement de la machinerie métabolique des cellules, pas seulement pour leur reproduction mais aussi pour leur évolution. Ainsi, en l'absence de cellules, les virus ne sont rien d'autre que de la matière organique complexe inanimée. (Moreira et López-García 2009, p. 307)

Il est intéressant de constater ici que ce qui conduit les auteurs à refuser de considérer les virus comme vivants est précisément leur dépendance envers les

cellules, au point que les auteurs préfèrent employer une formule passive (les virus « sont évolués » par les cellules) plutôt qu'une formule active. Ainsi, leur argumentation vise à montrer que, quelle que soit la définition de la vie adoptée, et même si celle-ci associe la vie aux seules propriétés d'autoréplication et d'évolution, les virus ne peuvent être décrits comme vivants en raison de leur dépendance envers les cellules. Comme van Regenmortel, ce n'est donc pas exactement l'absence de métabolisme et de réplication (et évolution) qui conduit les auteurs à leur refuser le statut d'être vivant : c'est plus précisément l'absence d'un métabolisme et d'une réplication (et évolution) *autonomes*. Si les virus ne sont pas vivants, c'est donc essentiellement en raison de leur manque d'autonomie.

L'argumentation de Moreira et López-García est décrite comme une inférence logique à partir de définitions possibles de la vie. Cependant, l'attribution ou plutôt le refus d'attribuer aux virus une autonomie ne semble pas relever d'une inférence purement logique à partir d'une définition de la vie. En effet, une inférence purement logique à partir d'une définition de la vie par la réplication et l'évolution par exemple conduirait à faire des virus des êtres vivants, *que l'on considère ou non cette réplication et cette évolution comme « autonomes »*. L'inférence n'est donc pas purement logique puisqu'à partir d'une définition qui n'inclut pas l'idée d'autonomie, celle-ci est ajoutée ensuite comme un critère décisif. On pourrait même ajouter que, même si Moreira et López-García étaient partis d'une définition de la vie comme « réplication et évolution autonomes », là encore cette définition n'aurait pas « logiquement » conduit à une réponse unique, incluant ou non les virus dans le vivant, puisque les biologistes sont en désaccord sur l'attribution aux virus d'une autonomie – et quelle autonomie, comme nous le montrerons.

Mais on peut également noter que les auteurs s'appuient sur deux autres types d'arguments pour affirmer que les virus ne sont pas vivants. D'une part, ils soulignent que les données biologiques, en confirmant le parasitisme strict des virus envers les cellules, constituent un argument en faveur de l'idée que les virus ne sont pas vivants.

La plupart des données de la génétique et de la biochimie virales qui ont été accumulées au cours des cinquante dernières années s'opposent fortement à cette conception [des virus comme vivants] et soutiennent l'idée que les virus ne sont pas vivants. (*Ibid.*, p. 306)

Une telle affirmation semble présenter les données biologiques comme des « expériences cruciales » ou, plus exactement, comme des informations permettant de trancher sans risque en faveur d'une hypothèse : les virus ne sont pas vivants. Pourtant, on peut se demander dans quelle mesure les données en question (génétiques, biochimiques) ne sont pas susceptibles de faire l'objet d'une *interprétation*. La génétique et la biochimie virales permettent-elles sans ambiguïté de classer les virus parmi les non-vivants, ou est-ce une question d'interprétation en fonction d'un certain nombre de critères, et notamment l'attribution d'une « autonomie » aux virus en dépit de leur dépendance envers les cellules ?

En outre, les auteurs font également appel à une certaine forme d'argument d'autorité, associant leur position, comme van Regenmortel, à l'orthodoxie.

De plus, le fait que les virus ne sont pas vivants a été officiellement reconnu par le Comité International de Taxonomie des Virus en 2000 et est toujours accepté par la plupart des virologistes. (*Ibid.*, p. 306)

Les auteurs présentent ainsi leur position comme étant en accord avec l'autorité officielle et la majorité. Néanmoins, leur argument central reste l'absence d'autonomie des virus.

La question de l'autonomie, de la dépendance ou indépendance des virus par rapport à la cellule hôte, semble donc bien être au centre des débats. Or si van Regenmortel d'une part, et Moreira et López-García d'autre part, refusent d'attribuer aux virus une véritable autonomie, d'autres chercheurs, tout en acceptant l'idée que les virus ne peuvent se répliquer hors d'une cellule hôte, n'en considèrent pas pour autant les virus comme passifs et non autonomes. Autrement dit, les virus sont certes

dépendants, mais cela ne les empêche pas de posséder une certaine *autonomie* – ce qui laisse penser que l'indépendance et l'autonomie ne sont pas nécessairement, dans ce contexte, pensées comme synonymes.

6.2.2. Les virus sont des organismes vivants

Plusieurs chercheurs affirment au contraire que les virus peuvent être à bon droit considérés comme des organismes vivants (par exemple Bandea 1983, Bandea 2009a, Forterre 2010a). Les argumentations utilisées pour démontrer ce point varient selon les chercheurs, mais elles semblent avoir en commun de critiquer l'identification des virus aux particules virales ou « virions » et d'insister au contraire sur la phase intracellulaire du cycle viral : c'est lors de cette phase qu'il serait possible d'identifier les virus à des « organismes ». Ces chercheurs ont également en commun de reconnaître aux virus une véritable autonomie.

6.2.2.1. Claudiu Bandea : les virus comme « organismes moléculaires »

Dès 1983, Claudiu Bandea, alors rattaché au Département de Microbiologie de l'Université de Georgie aux États-Unis, proposait une « nouvelle théorie sur l'origine et la nature des virus » (Bandea 1983). Avant de présenter l'argumentation de l'auteur en faveur de l'idée que la nature des virus est d'être de véritables organismes, il est important de noter que lui-même souligne que sa conception de la nature des virus est fortement liée à une hypothèse sur leur origine, hypothèse selon laquelle les virus proviendraient de l'évolution régressive de parasites unicellulaires.²³ Il est en revanche

²³ Comme nous le verrons, cette « nouvelle théorie » est plutôt, comme le dit l'auteur lui-même dans un article plus tardif, une nouvelle version de l'une des hypothèses ayant été avancée pour expliquer l'origine des virus : l'hypothèse de l'origine des virus par évolution régressive à partir d'organismes unicellulaires. L'auteur ne semble pas citer les travaux de Green et Laidlaw (voir le chapitre 3 de cette thèse), mais il se réfère aux travaux de Burnet (voir Bandea 2009a).

difficile de déterminer *dans quel sens* se fait l'influence dans la pensée de l'auteur : est-ce le fait d'adopter une certaine hypothèse sur l'origine des virus qui a conduit l'auteur à défendre une certaine conception de leur nature ? Ou est-ce plutôt l'inverse, c'est-à-dire une conception de la nature des virus qui l'aurait en quelque sorte conduit à préférer une certaine hypothèse sur leur origine ?

Dans son article de 1983, l'auteur semble indiquer que l'influence s'est faite de la question de l'origine à celle de la nature :

[...] la conception de la nature vivante ou non vivante des virus est influencée par leur origine hypothétique. Par conséquent, si nous acceptons l'idée que les virus proviennent d'organismes parasitiques, ou même de systèmes pré-cellulaires, il est plus facile de défendre, sur le plan phylogénétique sinon sur le plan ontogénétique, leur inclusion parmi les systèmes vivants. (Banda 1983, pp. 596-597)²⁴

Pourtant, dans un article de 2009, c'est plutôt l'influence inverse que souligne l'auteur.

Historiquement, les hypothèses sur l'origine et l'évolution des virus ont généralement découlé des conceptions relatives à leur nature (Forterre 2006, Banda 1983, Luria & Darnell 1967). C'est un témoignage fort de l'influence significative des conceptions sur la nature des virus sur les conceptions relatives à leur origine évolutionnaire. (Banda 2009a, p. 4)²⁵

Il est ainsi délicat de déterminer avec certitude le sens de l'influence, influence qui d'ailleurs pourrait se faire dans les deux sens, de manière réciproque. Mais dans tous les cas, il nous semble important de souligner que cette « influence » ne saurait être un déterminisme strict. Ce n'est pas parce qu'un chercheur adopte une certaine conception de la nature des virus (comme organismes vivants par exemple) qu'il va adopter une certaine conception de l'origine des virus (par régression à partir de

²⁴ Banda mentionne ici une autre hypothèse possible pour l'origine des virus : leur origine à partir de systèmes pré-cellulaires. C'est une hypothèse que l'auteur ne défend pas, mais dont il discute la pertinence et les avantages.

²⁵ Pour une analyse précise des conceptions de Luria et Darnell, voir Fisher 2010, pp. 129-131 et p. 133.

parasites unicellulaires par exemple), et inversement. Nous sommes ainsi d'accord avec Bandea pour souligner par exemple qu'il est possible, quoique surprenant, de concevoir les virus comme des organismes tout en supposant qu'ils proviennent de systèmes pré-cellulaires (ou d'éléments génétiques pré-cellulaires, selon la formulation adoptée par Bandea en 2009) ou qu'ils proviennent de gènes cellulaires s'étant autonomisés (Bandea 2009a, p. 7).

Dans son article de 1983, Bandea commence, avant d'en venir à la nature des virus, par examiner la question de leur origine. Il situe sa proposition dans le cadre des trois hypothèses sur l'origine des virus revenant le plus souvent :

1) La « théorie du protobionte », selon laquelle les virus proviendraient de systèmes pré-cellulaires ayant co-évolué avec les premiers organismes cellulaires. « Selon cette hypothèse, les virus ne sont pas passés par un état cellulaire dans leur phylogénie » (Bandea 1983, p. 591)

2) La « théorie régressive », selon laquelle les virus proviendraient d'organismes cellulaires – de type bactérie – par un processus de réduction parasitique faisant passer d'un état cellulaire à un état morphologique semblable à la particule virale moderne (*Ibid.*, p. 591). L'hypothèse de Bandea peut être rapprochée de cette théorie, bien que l'auteur en 1983 présente son hypothèse comme une nouvelle théorie. La nouveauté qu'accorde l'auteur à son hypothèse tient probablement au fait que l'organisme cellulaire ancestral, dans la théorie régressive, était souvent supposé être une bactérie – là où Bandea suggère que d'autres organismes unicellulaires ont pu être à l'origine des virus. En outre, les mécanismes par lesquels se font la régression ne sont pas exactement les mêmes comme nous le verrons.

3) Enfin, la « théorie endogène » suppose que les virus proviennent de sous-systèmes cellulaires s'étant autonomisés en développant un programme génétique parasitaire (*Ibid.*, p. 591).

Dans l'hypothèse proposée par Bandea, un organisme unicellulaire, parasitaire et intracellulaire – probablement de type procaryote – aurait évolué en virus

essentiellement par deux processus. Le premier est la diminution de la sélectivité de la membrane du parasite, lui permettant l'accès aux ressources présentes dans la cellule (métabolites par exemple) mais également, de manière progressive, aux différents éléments de la machinerie cellulaire (appareil de traduction par exemple). Par ce premier processus,

la membrane cellulaire du parasite était perdue. De par cette perte, la continuité morphologique du parasite était également perdue, ses composants devenant « libres » dans la cellule hôte. L'unité fonctionnelle du parasite était maintenue par le développement de son propre métabolisme (qui était intégré dans le métabolisme de la cellule hôte), de sa propre croissance et de sa propre reproduction. (Banda 1983, p. 594)

Il faut noter plusieurs choses ici. D'une part, le parasite (futur virus) perd ici son organisation *cellulaire*, mais cela ne veut pas dire qu'il perd toute « organisation » du fait de la persistance d'une continuité fonctionnelle notamment, ce qui permettra à Banda d'affirmer, comme nous le verrons, qu'on a bien affaire ici à un véritable organisme. D'autre part, Banda présente le virus ainsi évolué à partir d'un parasite cellulaire comme possédant son « propre » métabolisme, sa « propre » croissance et sa « propre » reproduction : bien qu'intégrées au fonctionnement de la cellule, ces activités sont donc présentées par l'auteur comme étant proprement virales.

Le second processus, plus spécifique à l'hypothèse de l'auteur et contribuant à sa nouveauté, est le passage d'un mécanisme de reproduction par fission binaire, typique des organismes unicellulaires, à un mécanisme de reproduction par sporulation. Selon l'auteur, l'ancêtre cellulaire parasitaire des virus devait probablement utiliser la sporulation (formation de spores) comme un mécanisme de survie. Ce mécanisme de survie a pu, dans des conditions défavorables, devenir le mécanisme de reproduction principal voire unique du parasite. L'auteur voit donc les particules virales produites au sein d'une cellule infectée comme semblables dans une certaine mesure à des spores.

Par conséquent, selon la théorie présentée ici, les virus sont les « spores » ou formes reproductives des virus, qui sont des organismes sans structure

morphologique cohésive dans la phase végétative ; autrement dit, les sous-systèmes composant le virus sont dispersés dans la cellule hôte. (*Ibid.*, p. 595)

En formulant sa théorie, Bandea entend répondre à une difficulté qui a contribué à faire perdre sa force et ses défenseurs à l'hypothèse de l'évolution régressive des virus (théorie régressive), telle qu'elle avait été formulée par Green, Laidlaw et également Burnet²⁶ – dans les années 1930 et 1940 essentiellement, soit avant la compréhension au niveau moléculaire du fonctionnement et de la réplication des virus. Cette difficulté est la suivante : « comment une organisation cellulaire aurait-elle pu passer à un état non cellulaire qui est caractéristique des virions » (Bandea 1983, p. 595) ? Dans son article de 1983, l'auteur présente une hypothèse qui se veut une réponse à cette question à l'aide des deux processus détaillés ci-dessus, et qui pourrait trouver dans les données expérimentales des appuis. Par exemple, « certains types de virus pourraient encore contenir des restes compacts des corps végétatifs ou membranes de leurs ancêtres » (*Ibid.*, p. 596).²⁷ En outre, Bandea s'appuie sur le phénomène d'hybridation cellulaire²⁸ pour souligner que l'hypothèse qu'il présente n'est pas déconnectée des connaissances biologiques actuelles.

²⁶ Bandea rapproche son hypothèse non seulement de celles formulées dans le premier 20^e siècle par Green, Laidlaw et Burnet, mais également, plus récemment, par le virologue des plantes néozélandais Richard Matthews (Matthews 1983 ; Bandea 2009a, p. 4).

²⁷ L'auteur ajoute que, même si la véritable origine des virus ne sera peut-être jamais connue, « la théorie présentée ici pourrait être soutenue expérimentalement dans les cas suivants : [...] Des sous-systèmes d'un autre parasite (ARN ribosomal, ARN de transfert) pourraient être également trouvés lors de la caractérisation biochimique de la phase végétative de virus existant aujourd'hui » (Bandea 1983, p. 596). Mais la question est : dans quelle mesure ces « restes » sont-ils une preuve de l'origine ancestrale des virus à partir d'organismes unicellulaires ? Selon Bandea, il semble qu'on ne peut trancher qu'en favorisant une hypothèse évolutive sur l'origine des virus. Ceci semble indiquer que pour l'auteur, les différentes hypothèses sur l'origine des virus relèvent essentiellement d'un choix ou d'une décision du chercheur, car il reste pour le moment impossible de véritablement discriminer entre ces différentes hypothèses. Nous reviendrons sur ce problème (6.3). L'auteur a cependant conscience que son hypothèse soulève des questions, certaines déjà posées (notamment dans le cadre de la théorie endogène) comme la question de l'origine de la capsid de protéines et son affinité avec l'acide nucléique viral, d'autres nouvelles : « comment le parasite a-t-il réussi à intégrer son programme génétique dans le programme génétique de la cellule hôte et à développer de nouveaux types de structures morphologiques et physiologiques (imposées par la perte de membrane) compatibles avec la survie phylogénétique ? » (*Ibid.*, p. 595).

²⁸ L'hybridation cellulaire correspond en général à un cas spécifique de « fusion cellulaire » (bien que les deux termes puissent parfois être pris comme synonymes). La fusion cellulaire désigne la fusion de deux cellules, soit de même type (fusion cellulaire homotypique) soit de type différent (fusion cellulaire hétérotypique). Elle peut être associée à une fusion des noyaux cellulaires (la cellule hybride est alors

Dans un article de 2009, Bandea, alors rattaché au National Center for Infectious Diseases du Centers for Disease Control and Prevention (CDC) à Atlanta (Géorgie, États-Unis), reprend l'hypothèse d'une origine des virus par régression à partir de parasites unicellulaires, mais en précisant son argumentation (Bandea 2009a). L'une des différences les plus fondamentales entre l'article de 1983 et celui de 2009 est l'idée d'une origine polyphylétique des virus, et non plus monophylétique comme supposée en 1983. Plus précisément, l'auteur entend montrer d'une part que les virus ont pu apparaître à partir de parasites unicellulaires préexistant à LUCA, le dernier ancêtre cellulaire commun, c'est-à-dire avant l'apparition des trois domaines cellulaires reconnus aujourd'hui (bactéries, archées, eucaryotes). Mais il veut aussi prouver, d'autre part, que les virus ont pu et peuvent encore continuer à apparaître à partir d'unicellulaires parasitaires appartenant à l'un de ces trois domaines.

Baptisant son hypothèse « le modèle de fusion », Bandea s'appuie à nouveau sur le processus d'hybridation cellulaire, mais pour insister ici sur l'idée que les ancêtres des virus auraient fusionné leur membrane avec la membrane cellulaire, perdant ainsi leur propre membrane et dispersant leurs composants dans le milieu intracellulaire.²⁹

L'auteur prend ici, chose qu'il n'avait pas faite en 1983, un groupe de virus en particulier comme cas paradigmatique pour son argumentation : les poxvirus (Bandea 2009a, pp. 4-5). Le cycle de vie des poxvirus constitue selon Bandea une preuve significative en faveur du modèle de fusion. Les particules virales, semblables à des structures de type cellulaire [*cell-like*] contenant un « noyau », fusionnent avec leurs cellules hôtes en fusionnant leur membrane avec celle de la cellule. La transcription des gènes viraux (par le virus) et la traduction de l'ARN en protéines virales (par le virus en utilisant l'appareil de traduction de l'hôte) sont associées à « un conglomérat

décrite comme un « syncaryon »), où le matériel génétique des cellules parentales peut être en partie ou totalement intégré à l'hybride. Mais la fusion cellulaire peut aussi se faire sans fusion des noyaux : la cellule hybride résultante est alors multinucléée (on parle alors d'« hétérocaryon » et, dans le cas où les cellules fusionnées sont de même type, de « syncytium »). Sources : Wikipedia, « Cell fusion » ; Barski et al. 2018).

²⁹ Il semble ainsi qu'au processus proposé en 1983, celui d'une diminution de la sélectivité de la membrane du parasite intracellulaire au sein de la cellule infectée, l'auteur substitue un autre mécanisme : celui de la fusion, à l'extérieur de la cellule, de la membrane du parasite avec celle de la membrane de la cellule infectée.

distinct au microscope de molécules virales appelé viroplasma » (Banda 2009a, p. 4). Lors de leur reproduction, les poxvirus induisent la formation et l'assemblage de « membranes virales » à la périphérie du viroplasma, membranes virales qui forment des structures « semblables à des cellules » et incluant un génome, un appareil complet de transcription et de nombreuses autres molécules virales. Comme le souligne l'auteur, ces formes reproductives virales semblables à des cellules se différencient par un processus de différenciation typiquement cellulaire en formes infectieuses et transmissibles (Banda 2009a, pp. 4-5). Ces similarités, et d'autres encore, constituent la preuve pour l'auteur de la possibilité d'une transformation d'un organisme cellulaire parasitaire en véritable virus.³⁰

Aux arguments fondés sur l'étude de certains virus en particulier, Banda ajoute des arguments d'un autre ordre. Ce qui ferait la force de son hypothèse serait son aspect prédictif et le fait qu'elle puisse être testée expérimentalement.

Le modèle de fusion serait un modèle prédictif (*Ibid.*, p. 6). En effet, il affirme qu'il faut que la biologie moléculaire de l'hôte et du parasite unicellulaire intracellulaire soient compatibles pour que le parasite puisse régresser en « virus » et utiliser à son profit les ressources de l'hôte et ses machineries (pour la réplication, la transcription et/ou la traduction, selon les virus). Autrement dit, ce modèle prédit que seuls les organismes unicellulaires intracellulaires parasitant des organismes appartenant au même domaine du vivant qu'eux (bactéries parasitant des bactéries par exemple) pourront évoluer en virus. Un parasite bactérien d'archée par exemple ne pourrait devenir un virus étant donné l'incompatibilité entre sa biologie moléculaire et celle de son hôte.

³⁰ L'auteur prend également, quoique de manière moins détaillée, l'exemple des mimivirus, au sein desquels il souligne notamment « la présence de restes d'une machinerie de traduction, une caractéristique que l'on trouve également dans d'autres virus tels les chlorovirus, [caractéristique qui] trouverait sa meilleure explication dans l'évolution réductive à partir d'une espèce cellulaire parasite comme le prédit le modèle de fusion » (Banda 2009a, p. 7). Nous reviendrons sur la place des virus géants, à commencer par Mimivirus, dans la controverse sur la place des virus dans le monde vivant (6.3).

Ce « pouvoir prédictif » est fortement lié à l'aspect « expérimental » que permet l'hypothèse de Bandea. L'auteur souligne en effet qu'en comparaison des théories endogène et pré-cellulaire, la théorie régressive et en particulier la version proposée ici sous le nom de « modèle de fusion » offre l'avantage de permettre une approche expérimentale – et non seulement ou essentiellement l'approche génomique ou postgénomique utilisant des séquences pour reconstruire la phylogénie possible des virus et des organismes cellulaires. Voilà en quoi consiste l'approche expérimentale ici.

Des espèces cellulaires parasites peuvent être fusionnées avec leurs cellules hôtes afin d'étudier leur développement potentiel en organismes moléculaires parasitiques [en virus]. De plus, si de nouvelles lignées virales apparaissent à partir d'espèces cellulaires parasites, comme prédit par le modèle de fusion, nous devrions nous attendre à trouver des espèces cellulaires existantes en train d'évoluer en organismes moléculaires [en virus]. (Bandea 2009a, pp. 7-8)

Or, comme l'auteur essaie de le montrer dans les pages suivantes de son article, il est possible d'une part d'identifier des espèces unicellulaires parasites qui pourraient être en train d'évoluer en virus ou « organisme moléculaire » : c'est le cas par exemple de bactéries qui parasitent d'autres bactéries comme *Bdellovibrio bacteriovirus* ou encore des parasites eucaryotes intracellulaires qui infectent d'autres espèces procaryotes comme les *Microsporidia* (Bandea 2009a, pp. 8-10). Dans les deux cas cités ici, la principale différence entre ce qu'on appelle couramment un virus et ces organismes intracellulaires parasites est le maintien d'une membrane et d'une structure cellulaire à l'intérieur de la cellule infectée. Cette différence est significative, mais elle n'est, pour l'auteur, ni un motif pour disqualifier la comparaison entre les virus et ces organismes parasites, ni une raison de penser qu'il est impossible que ces organismes parasites cellulaires évoluent en organismes parasites « moléculaires », c'est-à-dire en virus. C'est ce qu'explique l'auteur dans le cas des *Microsporidia*.

Tout comme dans le cas des virus, la seule forme [des *Microsporidia*] qui est viable hors des cellules hôtes, qui est en même temps la seule forme infectieuse au cours de leur cycle de vie, est leurs spores, qui sont analogues à des particules

virales. Plus remarquable encore, pour initier un nouveau cycle de vie, les spores microsporidiennes n'entrent pas dans les cellules hôtes, mais comme les particules virales de certains virus comme celles des chlorovirus, elles injectent leur génome en même temps que le sporoplasme dans la cellule hôte par le biais d'un tube polaire/polarisé – une structure très longue à base de protéines qui est expulsée de la spore jusque dans le cytoplasme de la cellule hôte à grande vitesse. La couverture de la spore tout comme les structures internes associées, y compris la membrane cellulaire parentale, sont laissées hors des cellules hôtes, phénomène similaire à celui observé durant l'infection des cellules d'algues par les chlorovirus. À l'inverse des chlorovirus qui développent une structure moléculaire au sein de la cellule hôte, le sporoplasme des *Microsporidia* est apparemment entouré par une membrane microsporidiale spécifique et maintient une structure cellulaire durant le développement intracellulaire. Pourtant, il est possible que certaines espèces microsporidiales développent une structure moléculaire à l'intérieur de la cellule hôte, mais que ce fait ait été occulté en raison de ce qu'il est convenu de penser. (Banda 2009a, pp. 9-10)

La frontière entre l'organisation cellulaire et ce que l'auteur appelle, comme nous le détaillerons ensuite, l'organisation « moléculaire » est donc loin d'être infranchissable pour Banda qui, d'autre part, affirme qu'il est également possible d'identifier de véritables « organismes moléculaires » (virus) qu'on ne reconnaît pas comme tels : certaines espèces parasites eucaryotes d'algues et de fungi en constitueraient un bon exemple, puisque ces espèces développeraient même une structure moléculaire (Banda 2009a, pp. 8-9).

Soulignant ainsi la possibilité d'une approche expérimentale liée à son hypothèse, Banda critique en même temps l'absence d'une telle approche expérimentale dans les théories pré-cellulaire et endogène. Plus précisément, il semble que l'auteur leur reproche de reposer trop fortement sur la méthode qui consiste à analyser des séquences (de génomes, de protéines notamment) pour tenter d'en inférer l'histoire évolutive des virus et des organismes cellulaires.

Bandea examine d'abord le cas de la théorie pré-cellulaire, qu'il définit comme étant « actuellement la conception qui prévaut » (*Ibid.*, p. 7).³¹ L'argument principal de Bandea contre cette théorie pré-cellulaire, qu'il décrit comme étant étroitement associée à l'hypothèse du « monde à ARN » primitif (Gilbert 1986), est la méthode utilisée par ses défenseurs. En l'absence de données fossiles, la théorie pré-cellulaire s'appuie essentiellement sur les analyses phylogénétiques de séquences génomiques et de protéines virales. Or, les génomes des virus (à ADN mais encore plus à ARN) évoluent très rapidement – la seule exception étant, selon l'auteur, le cas des virus endogènes dont le génome, intégré au génome cellulaire, est répliqué comme une partie de ce génome cellulaire.

Par conséquent, utiliser des séquences génomiques et de protéines pour en inférer de potentielles relations évolutives entre virus datant de quelques milliards ou même de quelques centaines de millions d'années est discutable.

(*Ibid.*, p. 7)

Autrement dit, partir de l'analyse phylogénétique de séquences de virus actuels pour supposer une origine ancienne, pré-cellulaire des virus semble à Bandea être une démarche peu sûre. Nous reviendrons, lors de l'examen de la position de Koonin, sur les arguments présentés par celui-ci contre les critiques semblables à celle que fait ici Bandea (6.3).

La critique que fait Bandea à la théorie endogène repose sur le même type d'argument. Cette théorie, selon laquelle les virus proviendraient de gènes cellulaires qui se seraient autonomisés, se heurte à la difficulté de prouver que c'est bien *dans ce sens* que s'est faite l'évolution. Certains travaux sur les éléments génétiques mobiles et les rétrovirus endogènes notamment suggèrent que ce qu'on considérait être des précurseurs cellulaires à l'origine des virus seraient en réalité des restes viraux intégrés anciennement dans les génomes cellulaires. Cela pose la question de l'analyse

³¹ L'auteur n'appuie cette affirmation sur aucun chiffre, mais il la rattache à des articles écrits respectivement par Forterre et ses collègues, et Koonin et ses collègues. Cependant, il nous semble incorrect de faire de Forterre un défenseur de la théorie pré-cellulaire : comme nous le verrons, Forterre défend l'idée que les virus sont apparus *après* les cellules et non avant, à la différence de Koonin.

phylogénétique et des inférences qui en sont tirées, notamment en présence de transfert latéral/horizontal de gènes (6.3).

C'est donc sur le fond d'une conception de l'origine des virus à partir d'organismes reconnus comme tels – des organismes parasites unicellulaires – que Bandea avance

la possibilité de l'apparence et de l'existence d'un organisme ne possédant pas la cohésion d'une structure morphologique, c'est-à-dire que ses sous-systèmes ne seraient pas en continuité structurelle les uns avec les autres.
(Bandea 1983, p. 591)

Plus précisément, l'auteur entend montrer qu'un virus, lors de la phase intracellulaire, peut bel et bien être considéré comme un organisme, même si les composants du virus sont dispersés dans la cellule et ne possèdent pas de cohésion morphologique ou de continuité structurale. Autrement dit, Bandea considère que la perte de l'organisation cellulaire n'entraîne pas nécessairement la disparition de l'organisme (Bandea 1983, p. 596).

Pour établir sa définition des virus comme organismes moléculaires, Bandea essaie de définir les termes « organisme » et « vie », tout en soulignant d'une part l'absence de consensus sur les définitions de ces deux termes, et d'autre part la possibilité d'inclure « plus facilement » les virus parmi les systèmes vivants si l'on pense qu'ils proviennent d'organismes parasites (Bandea 1983, p. 597). Il semble ici que l'auteur conçoive les définitions comme des constructions qui seront jugées selon leur cohérence et leur utilité. Bandea privilégie ainsi des définitions de « vie » et d'« organisme » cohérentes à la fois avec la description des entités qu'on appelle couramment des « vivants » ou des « organismes vivants », et avec le fait qu'il serait cohérent d'inclure les virus dans les vivants, dans l'hypothèse où ils auraient pour origine des organismes parasites. L'hypothèse adoptée par l'auteur sur l'origine des virus a donc ici un rôle décisif dans le choix des définitions.

S'inspirant de la biologie des systèmes, en particulier des travaux de Bertalanffy (1969 ; sur les enjeux philosophiques de la biologie des systèmes, nous renvoyons à la thèse de Pierre-Alain Braillard³²), Bandea définit d'abord l'organisme, « système biologique individuel », comme un ensemble de sous-systèmes ordonnés au sein d'une hiérarchie morphologique et physiologique. C'est à partir de cette structure hiérarchique en sous-systèmes que l'auteur distingue entre organisme et vie.

Pour distinguer entre les concepts d'organisme et de vie, et finalement entre les systèmes vivants et non vivants, je diviserai de manière didactique la structure hiérarchique des sous-systèmes de l'organisme en : 1) la structure morphologique ou matérielle (représentée par *l'espace*), et 2) la structure physiologique ou fonctionnelle (représentée par *l'espace en action*). Le terme « organisme » inclut sémantiquement les structures morphologique et physiologique, et le terme « vie » ne couvre que la structure physiologique. (Banda 1983, p. 597)

L'auteur précise ce que le terme « vie » recouvre exactement : la structure fonctionnelle « résulte de l'intégration des systèmes physiologiques majeurs appelés métabolisme, croissance et reproduction » (Banda 1983, p. 597). L'organisme vivant est donc conçu comme un ensemble hiérarchisé de sous-systèmes, agencé dans l'espace (structure morphologique) et dans l'espace en action ou le temps (structure physiologique). Et la vie est définie essentiellement par la présence de trois propriétés : métabolisme, croissance et reproduction. On peut remarquer que Banda lie indissociablement la vie à l'organisme, à l'organisation. Mais comme nous le verrons, cette organisation n'est pas nécessairement « cellulaire ».

C'est sur la base de ces définitions que Banda, dans un second temps, essaie de voir s'il est logique et légitime d'inclure les virus dans le groupe des organismes vivants. L'auteur utilise alors une méthode de définition des virus qu'il rapproche de celle d'André Lwoff (Lwoff 1957 ; voir le chapitre 5 de cette thèse). Comme Lwoff, Banda insiste en effet sur la nécessité de prendre en compte la totalité des phases du cycle viral, et non une seule.

³² Braillard, P.-A. Octobre 2008. « Enjeux philosophiques de la biologie des systèmes », thèse réalisée sous la direction de Jean Gayon (Université Paris 1) et de Michel Morange (ENS Paris).

Il est très important de concevoir l'organisme dans le temps, le temps de son cycle ontogénétique, faisant la somme de tous les stades phénotypiques par lequel l'organisme passe au cours de son cycle de vie. Par conséquent, la vie apparaît dans un cycle ontogénétique, et sa définition ne peut être restreinte à un unique moment de l'ontogénie de l'organisme. Une idée similaire a été avancée, en relation avec le cycle de vie des bactériophages, par Lwoff (1957). Les trois propriétés majeures que sont le métabolisme, la croissance et la reproduction ne sont pas toutes présentes à chaque stade ontogénétique d'un organisme, et elles ne sont pas non plus absentes d'un cycle ontogénétique complet et normal. (Banda 1983, p. 597)

Deux remarques peuvent être faites ici.

D'une part, c'est parce qu'il admet que la vie n'est pas présente à chaque stade ontogénétique que Banda distingue entre « vie potentielle » (celle d'une spore dans le cycle de vie d'une bactérie par exemple, ou celle de la particule virale dans le cycle de vie d'un virus) et « vie active », caractérisée par la réalisation effective par l'organisme des trois propriétés décrites ci-dessus (Banda 1983, p. 598).

D'autre part, s'il est vrai que la démarche de Banda s'apparente à celle de Lwoff en ce qu'elle insiste sur la prise en compte des différents stades du cycle de vie des virus pour élaborer leur définition, les propriétés que Banda inclut dans la définition des virus (métabolisme, croissance, reproduction) sont très différentes de celles que Lwoff avait intégrées (notamment un type d'acide nucléique, *absence de métabolisme*, *réplication sans croissance* ; voir le chapitre 5). D'ailleurs, Banda lui-même prend ses distances avec Lwoff dans son article de 2009. Il y souligne à nouveau l'importance de prendre en compte toutes les phases du cycle de vie dans la définition comme le faisait Lwoff, mais c'est aussi pour critiquer l'insistance que celui-ci aurait placée sur une phase du cycle en particulier dans sa définition des virus, celle de la particule virale, alors même qu'il avait par ailleurs insisté sur l'importance de la phase intracellulaire des bactériophages (et notamment l'importance du prophage). La définition de Lwoff, en insistant sur les propriétés de la particule virale dans sa définition, aurait ainsi contribué à renforcer ce que Banda appelle « le dogme des virus comme particules

virales », qui consiste à définir et étudier les virus en se focalisant d'abord et essentiellement sur le stade infectieux de la particule virale.³³

Lwoff, cependant, a défini les virus intracellulaires par les mêmes propriétés que celles des particules virales. À partir des années 1970, ce dogme était bien établi. Même des preuves évidentes du contraire avaient peu d'effet. Par exemple, à cette époque, il était communément admis que pendant leur stade intracellulaire, les « virus à ADN » possédaient les deux acides nucléiques, ADN et ARN, et pourtant en raison du dogme des virus comme particules virales, les virus étaient définis comme n'ayant qu'un seul type d'acide nucléique [...]. C'est un exemple fort du pouvoir des concepts en science ; un concept qui représente mal les faits peut malgré tout être viable pendant des décennies. (Banda 2009a, p. 3)

Il nous semble délicat d'affirmer, comme le fait ici Banda, que Lwoff se serait focalisé sur la phase infectieuse du cycle viral – la particule virale – pour définir les virus. Comme nous l'avons montré dans le chapitre 5, sa définition des virus prend en compte des propriétés qui sont propres à la phase intracellulaire des virus, comme celle par exemple d'être multiplié à partir de leur matériel génétique (et non par fission binaire).

Cependant, l'analyse de Banda soulève un aspect essentiel des définitions des virus. Une définition s'élabore de manière logique – en intégrant les différentes phases du cycle ici –, mais elle implique aussi de faire certains choix. En effet, Lwoff incluait dans sa définition la présence d'un seul type d'acide nucléique. La réaction de Banda face à ce choix qu'a fait Lwoff nous semble manifester un désaccord sur l'importance relative des différentes propriétés ou caractéristiques manifestées au cours du cycle viral. Pour Banda, le fait que de nombreux virus possèdent, au cours de leur phase intracellulaire, les deux types d'acide nucléique, devrait être inclus dans la définition, alors que la présence d'un seul type d'acide nucléique dans la particule virale ne devrait pas l'être.

³³ Banda présente une série d'arguments pour prouver l'existence et l'importance de ce dogme dans la biologie actuelle (Banda 2009a, pp. 2-3).

On peut donc observer ici la présence de véritables choix lors de l'élaboration d'une définition, ce qui a pour conséquence l'existence d'un grand nombre de définitions *possibles* des virus, selon les caractéristiques du cycle viral qui seront soulignées. Il est cependant intéressant de se demander dans quelle mesure les choix qui sont faits lors de l'élaboration d'une définition sont fonction du *contexte*. La définition faite par Lwoff avait notamment pour objectif de mettre fin à la confusion ayant existé – et qui était encore présente dans les années 1950 – entre ce qu'il a défini comme étant des « virus » et d'autres agents infectieux de type cellulaire (microorganismes tels les bactéries par exemple). Étant donné le contexte, il semble compréhensible que la définition de Lwoff ait cherché à intégrer des caractéristiques distinguant nettement les virus des microorganismes (sans pour autant d'ailleurs se limiter à ces caractéristiques). Le contexte dans lequel écrit Bandea (entre 1983 et 2009) est très différent : il est admis que les virus ne sont pas semblables aux bactéries notamment, et qu'ils ne sont pas cellulaires. En faisant des virus des organismes moléculaires, Bandea semble vouloir à la fois conserver la distinction établie par la définition de Lwoff tout en l'atténuant afin de penser une origine cellulaire des virus et leur inscription dans la catégorie des organismes.

Bandea a en tout cas choisi d'accorder un statut particulier à la phase intracellulaire du cycle viral dans la définition des virus. Une telle focalisation peut à première vue apparaître contradictoire avec l'impératif de prendre en compte *toutes* les phases du cycle pour la définition. Cependant, l'auteur justifie cette insistance sur la phase intracellulaire à la fois par le fait que cette phase correspond à la phase de *maturité* du cycle ontogénétique, celle pendant laquelle de nouveaux virus sont formés (Bandea 1983, p. 600), et par le fait que cette phase est celle où se manifestent les propriétés biologiques et structurales qui permettent le mieux *d'identifier* les virus. C'est lors de cette phase que l'on observe que les virus appartiennent, selon l'auteur, au groupe des espèces parasites intracellulaires mais aussi qu'ils possèdent, au sein de ce groupe, des spécificités proprement virales tel le fait que les molécules virales ne soient pas entourées d'une membrane au cours de cette phase intracellulaire (Bandea 2009a, p. 3).

C'est donc sur la base d'une hypothèse sur l'origine des virus, et en prenant en compte toutes les phases du cycle viral mais en accordant une certaine prépondérance à la phase intracellulaire, que Bandea en arrive à une définition des virus comme de véritables organismes.

Les virus devraient être considérés comme des organismes qui développent de manière intracellulaire leur phase végétative morphologiquement dispersée et physiologiquement active, et qui se reproduisent par le biais de formes morphologiquement unitaires et inertes, les *virions*. (Bandea 1983, p. 601)

Ce n'est donc pas parce que les virus perdent leur cohésion morphologique et structurale que Bandea leur refuse le statut d'organisme, bien qu'il reconnaisse que cela puisse paraître étonnant.

Selon la théorie présentée ici, les sous-systèmes morphologiques du virus ne sont pas tous, au cours de la phase végétative, en continuité structurale. Cela soulève la question : est-il correct de considérer des sous-systèmes ainsi dispersés comme un système supérieur appelé l'organisme viral ? Le modèle hypothétique présenté ici suggère clairement que c'est possible, bien qu'il soit difficile de visualiser un tel organisme. Nous devons garder à l'esprit que *les sous-systèmes viraux dispersés au sein de la cellule hôte se comportent de manière intégrative, d'une manière commune à tous les organismes c'est-à-dire la perpétuation phylogénétique*. (Bandea 2009a, p. 599, je souligne)

Si Bandea accorde aux virus le statut d'organisme en dépit de la dispersion des sous-systèmes viraux dans le milieu intracellulaire, ce n'est donc pas seulement en raison d'une descendance possible des virus à partir d'organismes cellulaires. C'est aussi et peut-être essentiellement en raison du comportement viral au cours de cette phase. Les virus « se comportent de manière intégrative, d'une manière commune à tous les organismes c'est-à-dire la perpétuation phylogénétique ». En d'autres termes, le virus intracellulaire se comporte comme un système intégrant différents sous-systèmes, intégration permettant la reproduction du système, sa perpétuation phylogénétique : le virus (intracellulaire) se comporte, selon Bandea, « comme » un organisme.

La définition par Bandea des virus comme organismes est sous-tendue par une réflexion sur la notion d'individualité biologique, réflexion que Bandea semble avoir développée en réponse aux diverses manières dont les chercheurs conçoivent l'individualisation du virus intracellulaire. Alors que certains virologistes identifient le virus intracellulaire à l'acide nucléique viral uniquement, solution intenable pour Bandea étant donné que « nous ne pouvons identifier le virus avec seulement une unique molécule tant qu'il y a d'autres molécules virales dans la cellule hôte » (Bandea 1983, p. 599), d'autres chercheurs semblent avoir renoncé à faire du virus un système individuel en en faisant une partie du système cellule-virus (nous reviendrons sur les chercheurs qui défendent un tel point de vue dans la suite de ce chapitre). C'est cette solution que Bandea critique fortement.

C'est certainement une solution pratique au problème de l'identification du virus lors de la phase végétative, mais ce point de vue ne prend pas en compte le fait que deux programmes génétiques phylogénétiquement et ontogénétiquement distincts coexistent dans la cellule hôte. Ces deux systèmes (cellule hôte et virus) forment par intégration le nouveau système virus-cellule hôte, système qui n'est pas un système biologique individuel. De manière générale, le principe de l'unité phylogénétique et ontogénétique du programme génétique doit être la ligne directrice pour résoudre le problème de l'individualité biologique. (Bandea 1983, p. 599)

Selon l'auteur, est un individu biologique – et donc un organisme, car Bandea identifie ces deux termes – un système qui se comporte de manière à *intégrer* différents sous-systèmes, intégration qui rend possible la perpétuation ontogénétique et phylogénétique du programme génétique (sur la confusion entre organisme et individu biologique, voir notamment Prévot 2014, Pradeu 2016a ; et sur les multiples manières de définir l'individualité en biologie, voir notamment Pradeu 2016b et également la section 6.2.3.1).

La conception que l'auteur développe ici de l'organisme et de l'individu biologique est donc à la fois centrée sur le programme génétique et rattachée à l'intégration de différents sous-systèmes en vue de la reproduction de ce programme génétique. C'est

sur la base d'une telle conception que l'auteur, partant de l'analyse de la phase intracellulaire du cycle viral, fait des virus de véritables individus biologiques et, ce qui est équivalent pour l'auteur, de véritables organismes, alors même que les composants viraux sont dispersés dans la cellule hôte lors de la phase intracellulaire. Ainsi, les virus peuvent être considérés comme des organismes passant par deux phases : phase végétative (intracellulaire, vie « active ») et phase de la particule virale (extracellulaire, vie « potentielle »).

L'argumentation de l'auteur en faveur de cette définition des virus ne s'arrête cependant pas là. Tout en liant cette définition à une hypothèse évolutive sur l'origine des virus et en rattachant cette même définition à une analyse des concepts de vie, d'organisme et d'individualité biologique, l'auteur souligne les aspects « pratiques » de sa définition. Elle permet en effet de grouper ensemble des entités qu'il semble cohérent et utile d'étudier ensemble. Ainsi, Bandea souligne que son approche de l'individualité du virus intracellulaire, contrairement aux approches qui identifient le virus intracellulaire respectivement au seul acide nucléique ou à l'ensemble virus-cellule hôte, faciliterait

une comparaison nuancée des virus avec d'autres espèces intracellulaires parasites ou symbiotes afin de définir leur propriétés biologiques fondamentales.

(Bandea 2009a, p. 6)

C'est donc à la fois pour rapprocher les virus d'un ensemble d'entités biologiques (espèces intracellulaires) et pour les distinguer des autres entités faisant partie de cet ensemble que Bandea juge pertinent de définir les virus comme des organismes « moléculaires ». Plus précisément, le concept d' « organisme moléculaire » que l'auteur propose pour définir les virus est

spécifiquement destiné à souligner la différence fondamentale entre les organismes parasites viraux et cellulaires au cours de leur développement intracellulaire, lorsque les deux types d'organismes expriment des propriétés biologiques similaires. (*Ibid.*, p. 6)

En outre, concevoir les virus comme des organismes moléculaires permet également à l'auteur d'inclure dans le groupe des organismes moléculaires des entités qui ne sont couramment pas définies comme des virus, tels les plasmides, les éléments transposables, les viroïdes, et même les prions (Banda 2009b, p. 2). En particulier, le rapprochement entre prions et virus au sein des « organismes moléculaires » est selon l'auteur l'un des aspects les plus importants de la fécondité de son hypothèse, son application « pragmatique » pouvant conduire à de nouvelles pistes thérapeutiques (Banda 2009c).

Cette analyse de l'argumentation de l'auteur sur la nature des virus comme « organismes moléculaires » et sur leur origine, conduit à un constat : pour Banda, l'autonomie des virus est considérée comme non problématique. Les virus sont considérés comme des individus biologiques se reproduisant et possédant leur propre métabolisme et croissance (ici comprise comme augmentation du nombre des molécules virales). Comme l'écrit Banda dans le cas du métabolisme :

Après l'entrée du virion ou de l'acide nucléique dans la cellule hôte, le génome viral est décodé et la synthèse des protéines virales commence. Ces molécules nouvellement synthétisées appartiennent au virus et le processus de leur synthèse correspond au métabolisme viral (même s'il s'agit d'un « métabolisme génétique »). (Banda 1983, p. 598)

La dépendance des virus envers la cellule n'est donc ici absolument pas quelque chose qui empêche de les penser comme des individus biologiques autonomes, et d'attribuer aux virus le statut d'organisme vivant.

Ces réflexions conduisent enfin l'auteur à prendre position – dans l'article de 2009 uniquement, cette question étant absente de l'article de 1983 – dans le débat sur l'inclusion ou exclusion des virus de l'arbre du vivant. L'auteur commence par rappeler les problèmes que rencontrent les tentatives visant à reconstruire la phylogénie des virus par des analyses fondées sur des séquences (génomiques, de protéines, etc.).

En raison de leur structure moléculaire, les virus sont sujets à un intense transfert horizontal de gènes. Il est probable, par conséquent, que pendant de longues périodes de leur évolution, la plupart sinon tous les gènes de certaines lignées virales aient été remplacés par des gènes provenant d'autres virus ou d'autres sources, et ce potentiellement plusieurs fois. De plus, étant donné le taux d'évolution élevé des gènes viraux, il est possible que la plus grande partie des homologies de séquences entre des lignées virales divergentes ait été effacée. De manière évidente, dans ces conditions, la descendance entre des virus existants ne peut pas être établie par l'analyse phylogénétique des séquences. (Banda 2009a, p. 11 ; voir également Banda 2009b, p. 12)

Prenant ainsi en compte les difficultés liées aux analyses phylogénétiques des séquences virales, Banda n'en fait pas pour autant une raison d'exclure les virus de l'arbre du vivant, comme le font Moreira et López-García, et il n'en fait pas non plus une raison pour renoncer à la valeur et à la validité du projet de construire un arbre du vivant, comme le font par exemple Koonin, Senkevitch et Dolja (2009) (voir cependant la section 6.3). Banda propose plutôt de se détacher de

l'approche réductionniste qui consiste à construire un arbre du vivant en s'appuyant exclusivement sur l'analyse phylogénétique des séquences. (Banda 2009a, p. 11)

C'est alors au sein d'un arbre du vivant construit de manière « non réductionniste » et retraçant les relations de descendance entre les organismes que Banda suggère, de manière un peu surprenante, d'inclure les virus. À ce stade, on peut se poser deux questions. Comment est construit l'arbre du vivant si ce n'est pas – en tout cas pas exclusivement – par des analyses phylogénétiques de séquences ? Et quelles sont les raisons que l'auteur donne en faveur de l'inclusion des virus dans un tel arbre du vivant ?

À la première question, il semble que Banda réponde en adjoignant aux analyses phylogénétiques de séquences un *cadre d'interprétation* qui servira à la fois de complément et de guide aux données phylogénétiques des séquences. Le raisonnement de l'auteur semble être le suivant.

- Étant donné que certaines informations ne peuvent être accessibles par le biais des analyses phylogénétiques de séquences (l'origine évolutive des virus et les liens évolutifs entre virus existants par exemple sont hors de portée des analyses phylogénétiques étant donné le taux élevé d'évolution des virus et l'importance du transfert latéral de gènes),
 - et étant donné que les mêmes données d'analyses phylogénétiques de séquences, obtenues avec les mêmes programmes d'analyse, peuvent parfois être interprétées de deux manières complètement différentes (Banda 2009b, p. 11),
 - alors il semble nécessaire d'inclure, dans la méthode de construction de l'arbre du vivant, une hypothèse interprétative ou un cadre d'interprétation possible des origines et évolutions des organismes vivants.

Autrement dit, il faudrait admettre que les données d'analyses phylogénétiques de séquences, aussi importantes soient-elles, ne suffisent pas à construire l'arbre du vivant. À partir de ces données, plusieurs arbres du vivant sont possibles, en fonction du cadre d'interprétation adopté.³⁴ Banda, sur la base de l'hypothèse d'une origine des virus à partir d'organismes cellulaires parasites et sur la base d'une origine des premières cellules à partir d'un monde fait de compartiments « semblables aux cellules » mais non encore cellulaires (Banda 2009b), propose ainsi d'inclure – mais d'une manière « non conventionnelle » c'est-à-dire sur la base d'un autre procédé que les analyses de séquences –, les virus dans un arbre du vivant.

³⁴ On trouve donc ici l'idée que les données des analyses de séquences sont ou devraient être interprétées depuis un certain point de vue. Si l'on part de l'idée que les virus sont les descendants d'espèces cellulaires parasites, alors les données moléculaires phylogénétiques peuvent être interprétées en conséquence : le sens du transfert latéral de gènes (TLG) par exemple peut être difficile à déterminer, mais si l'on admet une telle origine cellulaire des virus, alors il est possible que des gènes souvent considérés comme des gènes cellulaires acquis par les virus par TLG puissent « représenter des gènes véritablement viraux qui descendent de leurs ancêtres cellulaires parasites » (Banda 2009a, p. 12).

Il inclut les virus d'abord sur la base de la possibilité de les définir comme organismes moléculaires – donc des organismes vivants³⁵ – et sur la base de l'hypothèse de leur origine à partir d'organismes cellulaires.

Et certainement il serait plus facile d'accepter que les virus soient des organismes et de les inclure dans l'arbre du vivant dans le cadre du modèle de fusion décrivant l'origine des virus à partir d'espèces cellulaires parasites que dans le cadre des théories pré-cellulaire et endogène. Si les ancêtres des virus étaient des espèces cellulaires vivantes comme prédit par le modèle de fusion, alors il devient difficile d'argumenter [*rationalize*] que les virus, qui sont leurs descendants, ne sont pas des entités vivantes. (Banda 2009a, p. 12)

En outre, il semble que Banda ait décidé d'inclure les virus dans l'arbre du vivant également en raison des rôles essentiels que les virus ont pu jouer et jouent encore dans l'évolution des cellules, et plus largement en raison de l'importance de la coévolution entre cellules et virus (Banda 2009b).

La manière « non conventionnelle » dont Banda propose d'inclure les virus dans l'arbre du vivant se trouve donc être une solution à une situation paradoxale et complexe.

En dépit de leur rôle évident dans l'évolution cellulaire et du fait qu'ils sont la forme de vie la plus abondante, les virus ne sont pas inclus dans l'arbre du vivant. [...] Il semble n'y avoir aucune raison scientifique à cette exclusion. Pourtant, inclure les virus dans l'arbre du vivant d'une manière conventionnelle est une tâche difficile. (Banda 2009b, p. 12)

Puisqu'il n'est pas possible d'inclure les virus dans l'arbre du vivant sur la base des analyses phylogénétiques de séquences, Banda les inclut en suivant ses hypothèses sur les origines des virus et des cellules. Il propose ainsi de concevoir que l'arbre du

³⁵ Contrairement à Moreira et López-García, Banda ne dissocie pas du tout ici la question du statut des virus (vivants ou non) et celle de leur intégration dans l'arbre du vivant, le fait de considérer les virus comme vivants pouvant être une raison à part entière de leur inclusion dans l'arbre du vivant. « [...] le problème de la classification des virus comme entités vivantes ou non vivantes, problème qui a fait l'objet de débat depuis la découverte des virus au tournant du dernier siècle, est extrêmement pertinent dans l'évaluation des raisons d'inclure les virus dans l'arbre du vivant » (Banda 2009a, p. 11)

vivant est « enveloppé d'une coquille virale » (Banda 2009b, p. 12 ; voir également la figure à la page 5 de cet article). Cette affirmation est une manière de rendre compte du fait que les premiers virus sont apparus à partir de lignées cellulaires parasites de la lignée de LUCA (*Last Universal Common Ancestor*) avant la divergence des trois domaines cellulaires, et que les virus peuvent continuer à apparaître après cette divergence. Les lignées cellulaires sont donc constamment « enveloppées » de lignées virales.

Banda défend donc ainsi l'idée que les virus sont des organismes vivants, à la fois par leur origine et par leur comportement. Ils sont conçus comme des organismes moléculaires, non cellulaires mais d'origine cellulaire. L'article de 2009, intégrant les apports de la génomique et de la postgénomique tout en prenant des distances par rapport à celles-ci, inclut en outre les virus dans l'arbre du vivant sans les « enraciner » dans cet arbre sur la base des analyses phylogénétiques de séquences mais en suivant les hypothèses sur leur origine et leur nature.

Fondamentalement, la riche histoire co-évolutive entre les domaines cellulaires et viraux représente le cœur de la biologie et celui de l'arbre du vivant.
(Banda 2009b, p. 13)

La position défendue par l'auteur est originale en ce sens qu'elle fait des virus des organismes sans pour autant en faire des organismes cellulaires. C'est en cela qu'elle se distingue d'autres positions faisant des virus des organismes vivants.

6.2.2.2. Patrick Forterre : les virus comme « organismes codant pour des virions » et le concept de « cellule virale »³⁶

C'est dans le cadre général d'une réflexion sur l'importance des virus dans l'évolution, sur leurs origines et sur les origines de la vie, que l'on peut situer la proposition faite par Patrick Forterre, chercheur à l'Institut de Génétique et Microbiologie de l'Université Paris-Sud à Orsay ainsi qu'à l'Institut Pasteur de Paris, de considérer les virus comme des organismes³⁷, et plus précisément comme des organismes *cellulaires*.³⁸ Les virus seraient cependant distincts des organismes cellulaires « traditionnels » étant donné l'absence de ribosomes et la capacité proprement virale de produire des virions. Les virus sont donc définis par Forterre comme des « organismes codant pour des virions », par différence avec les organismes cellulaires traditionnels « codant pour des ribosomes » (Forterre 2016).

Forterre lui-même situe ses propositions dans un contexte relativement récent – à partir des années 1990 mais essentiellement depuis les années 2000 – au sein duquel il identifie trois raisons principales ayant conduit certains chercheurs à se réinterroger

³⁶ Nous présentons ici la position de Patrick Forterre en partant essentiellement des articles dont il est l'unique auteur. Cependant, Forterre a également coécrit avec un certain nombre d'autres chercheurs, comme nous le soulignerons. Ainsi, même si nous nous concentrons sur l'analyse personnelle de Forterre, cette analyse est en grande partie le résultat de travaux collectifs.

³⁷ Comme mentionné plus haut dans ce chapitre, cette proposition a été initialement faite par Didier Raoult et Patrick Forterre en 2008, suite à la découverte du premier virus géant « Mimivirus », dans un article qui définissait les virus comme des « organismes codant pour des capsides » (Raoult & Forterre 2008). Cette proposition a été reprise et développée dans une perspective légèrement différente car davantage orientée sur l'analyse de l'origine des virus et de leurs rôles dans l'évolution par Forterre et David Prangishvili (Forterre & Prangishvili 2009).

³⁸ Plus précisément, Forterre dirige l'Unité de Biologie Moléculaire du Gène chez les Extrêmophiles dans le Département de Microbiologie de l'Institut Pasteur de Paris. Les recherches de cette unité portent sur l'étude des virus d'archées hyperthermophiles, de la diversité et de l'évolution du monde microbien (en particulier de l'histoire évolutive de processus cellulaires clés) et sur l'interaction des bactériophages et des bactéries chez l'animal. La formation de Forterre l'a vite conduit à l'étude des archées (appelées archéobactéries avant la reconnaissance des trois domaines distincts du vivant à la fin des années 1970 ; voir 6.3), mais aussi aux questions portant sur les origines de la vie et sur l'étude de LUCA, le dernier ancêtre commun (cellulaire) universel.

sur la nature (vivante ou non, organisme ou non)³⁹ des virus, sur leurs origines et leurs rôles dans l'évolution.

(1) Tout d'abord, des travaux en écologie virale ont montré que les particules virales étaient les entités biologiques les plus abondantes dans la biosphère, en nombre largement supérieur aux cellules (Forterre 2016, p. 100 ; Forterre 2010a, p. 152 ; voir aussi par exemple O'Malley 2016 ; Danovaro et al. 2011 ; Danovaro et al. 2008 ; Suttle 2007 ; Edwards & Rohwer 2005).

(2) En outre, des travaux de postgénomique et de biologie structurale ont montré que des virus infectant des domaines cellulaires différents (bactéries, archées, eucaryotes) étaient – ou pourraient être – liés évolutionnairement (Forterre 2016, p. 100 et pp. 102-104 ; Forterre 2010a, pp. 154-5 ; voir la section 6.3).

(3) Enfin, la découverte des virus géants à commencer par Mimivirus en 2002, ainsi que l'analyse de leurs mécanismes de réplication et de leur génome en particulier, sont également un facteur qui a selon Forterre contribué de manière significative à relancer les débats sur les virus – leurs nature, origine et rôles dans l'évolution (La Scola et al. 2003, Raoult et al. 2004, Claverie 2006, Claverie & Abergel 2009, Claverie 2010, Forterre 2010b, Claverie & Abergel 2012, Claverie & Abergel 2016 ; voir la section 6.3).⁴⁰

En particulier, il apparaît à la lecture des articles de Patrick Forterre que les travaux de postgénomique et de biologie structurale (soit la deuxième raison mentionnée ci-dessus) ont une importance considérable dans la réflexion de l'auteur sur la nature des virus (sont-ils des organismes vivants ?), leurs origines et leurs rôles dans l'évolution.

Avant de préciser la place de ces travaux dans la réflexion de l'auteur, il nous semble cependant important de souligner que le fait de faire des virus des organismes

³⁹ Forterre ne fait en général pas de différence claire entre le fait d'être « vivant » et le fait d'être « un organisme vivant » (voir cependant Forterre 2016).

⁴⁰ Dans cette sous-section, nous insisterons sur la deuxième raison qui nous semble au cœur des réflexions de Patrick Forterre. L'importance des virus géants sera étudiée dans la suite de ce chapitre (6.3), et celle des travaux d'écologie virale sera examinée en conclusion.

cellulaires n'est pas dans la pensée de Forterre une conséquence d'une certaine conception de leurs origines, comme c'était le cas dans la pensée de Bandea. Forterre ne défend en effet pas l'idée que les virus descendraient d'organismes cellulaires qui auraient connu une évolution régressive – hypothèse qui joue un rôle important dans la définition des virus comme organismes chez Bandea. Forterre critique une telle hypothèse régressive en soulignant l'in vraisemblance d'un passage évolutif permettant à une cellule de régresser en virion (Forterre 2016, p. 104) bien qu'il l'avait, comme il le rappelle lui-même, d'abord soutenue (Forterre 2016, p. 104 ; Forterre 1992). Pour l'auteur, ce n'est donc pas parce que les virus proviendraient d'organismes cellulaires qu'il serait cohérent de les considérer comme des organismes. Et pour cette même raison, les virus géants ne sauraient constituer, selon Forterre, un « quatrième domaine du vivant » sur la base d'une hypothèse faisant de ces virus géants des descendants d'une lignée cellulaire désormais éteinte (Forterre 2016, p. 104).

L'auteur défend plutôt l'hypothèse d'une origine ancienne des virus – avant l'apparition des cellules à ADN – à partir de gènes cellulaires (gènes de cellules à ARN dans l'hypothèse du monde ARN primordial) qui se seraient autonomisés, hypothèse que Forterre et Mart Krupovic ont baptisé en 2012 « l'hypothèse de l'échappement ancien » [*ancient escape hypothesis*] (Forterre et Krupovic 2012, Forterre 2016, p. 104).

Parmi les arguments qui le conduisent à défendre une telle hypothèse sur l'origine des virus, on trouve d'abord l'idée que les virus ne peuvent pas être apparus avant que des cellules possédant des ribosomes, c'est-à-dire un appareil capable de traduire un acide nucléique en protéines complexes (telles des protéines de capsid par exemple), soient elles-mêmes apparues. Si les virus ont donc pu selon Forterre apparaître avant les cellules à ADN, ils n'ont donc pas pu apparaître avant les cellules qui ont peut-être précédé les cellules à ADN : les cellules à ARN (Forterre 2005). En effet, il considère qu'un virus est une entité biologique qui a besoin d'une cellule (de ses ribosomes) pour se reproduire car seuls des ribosomes sont capables de traduire un acide nucléique en protéines complexes comme le sont celles d'un virus. Retracer l'origine des virus c'est donc retracer l'origine d'une entité qui ne peut avoir précédé les cellules.

En cela, Forterre s'oppose, comme Moreira et López-García quoique pour des raisons différentes, aux « théories du virus primordial » ou « théories de l'antériorité des virus [sur les cellules] » [*virus first views*], dont nous étudierons une version dans la suite de ce chapitre (6.3). En prenant le parti de définir les virus comme des « organismes codant pour des virions », Forterre délimite en effet le concept de virus aux entités capables de former une capsid (car le virion est formé en partie d'une capsid), délimitation qui contraint selon lui à situer l'origine des virus après l'apparition d'un appareil capable de synthétiser les protéines complexes composant la capsid virale : les ribosomes.

Une telle définition des virus exclut de fait des entités capables de se répliquer mais ne produisant pas de capsides, tels les plasmides ou les transposons – ce qui distingue la définition de Forterre de celle de Bandea mais aussi de celle d'autres chercheurs (voir par exemple Koonin & Dolja 2013, 2014). Forterre insiste en effet pour considérer la formation d'une capsid comme un trait essentiel – et non accidentel ou secondaire – de la définition du virus.

Selon moi, la confusion entre virus et plasmides sous-estime de manière fondamentale l'importance du mécanisme de la production du virion comme processus biologique majeur, dont l'émergence a introduit une nouvelle façon de propager des génomes dans la biosphère. (Forterre 2016, p. 103)

C'est donc à partir d'une telle définition des virus que Forterre critique les scénarios faisant apparaître les virus avant les cellules, scénarios définissant parfois les virus par leur génome, comme « répliqueurs » (Koonin et al. 2006)⁴¹, et parfois par leur capsid seule, conçue comme le « soi » viral (Jalasvuori & Bamford 2008).⁴²

⁴¹ Dans le scénario que Koonin et ses collègues ont appelé « l'ancien monde viral », l'origine des virus est rattachée *mais non assimilée* à l'origine de molécules d'ARN parasites au sein du monde à ARN, molécules qui évolueraient « à l'intérieur de cages minérales au sein d'une cheminée hydrothermale, infectant des complexes macromoléculaires d'ARN acellulaires » (Forterre 2016, p. 103 ; voir la section 6.3).

⁴² Les auteurs proposent de situer l'origine des virus dans un monde précellulaire où des vésicules de lipides vides auraient été progressivement envahies par des molécules d'ARN infectieuses représentant les « proto-virus » (Forterre 2016, p. 104 ; en réalité les vésicules de lipides ne sont pas forcément vides ; voir section 6.3).

Si Forterre se refuse à penser une antériorité des virus par rapport aux cellules sur la base d'une certaine définition des virus rendant ceux-ci dépendant de l'existence de ribosomes, l'auteur pense cependant que les virus ont des origines plus anciennes que ce que l'on a pu penser. On peut illustrer ce point par l'examen d'un autre argument important conduisant Forterre à défendre « l'hypothèse d'un échappement ancien des virus ». C'est la mise en évidence, par les travaux de postgénomique et de biologie structurale, de liens évolutionnaires entre des virus infectant des domaines cellulaires différents.

Des analyses comparatives de protéines virales essentielles, appartenant à certains virus infectant des domaines cellulaires différents (bactéries, archées ou eucaryotes) ont montré selon Forterre que ces protéines étaient liées évolutionnairement. Autrement dit, ces protéines seraient « homologues », elles auraient une origine commune, alors même qu'elles appartiennent à des virus infectant des domaines cellulaires différents. Cela pourrait indiquer que certaines lignées virales infectant différents domaines cellulaires pourraient avoir un ancêtre commun qui serait *plus ancien que la divergence des trois domaines cellulaires* : les virus pourraient avoir existé au temps de LUCA. Comme l'indique Forterre, des travaux portant par exemple sur les protéines impliquées dans la réplication de l'ADN (Forterre 1992, Forterre 2002, Koonin et al. 2006), ou sur celles impliquées dans la formation des virions et notamment des protéines majeures de la capsid (Abrescia et al. 2012) auraient permis d'identifier deux lignées virales anciennes – qui auraient préexisté à la divergence des trois domaines cellulaires – chacune regroupant des virus infectant des domaines cellulaires différents (Forterre 2016, p. 103).

Selon Forterre, les données structurales et de séquences des protéines étudiées sont bien la preuve d'une homologie (dérivation du trait étudié à partir d'un ancêtre commun) et ne sauraient être interprétées comme le fruit d'une convergence évolutive (apparition indépendante d'un même trait dans deux lignées sans que ce trait soit hérité d'un ancêtre commun), comme le suggèrent notamment Moreira et López-García (2009) qui concluent qu'« il n'y a pas de lignées virales ancestrales ».

Forterre propose trois arguments ou preuves permettant d'exclure selon lui la possibilité d'une convergence évolutive.

1) Les similarités dans les structures et séquences de protéines appartenant à des virus de la même lignée [lignée supposée d'après l'hypothèse d'homologie] infectant des domaines différents sont trop grandes pour être expliquées par convergence, 2) des virus de la même lignée infectant des domaines différents ont plusieurs traits homologues indépendants en commun, y compris des protéines majeures de la capsid qui sont similaires et des protéines qui servent à empaqueter l'ATPase, traits qui n'ont pas pu converger indépendamment par chance dans différents domaines, et 3) des repliements de protéine complètement différents peuvent produire des structures de capsides similaires, ainsi les similarités de repliement des protéines majeures de capsid des virus infectant différents domaines fournissent une preuve concrète d'un lien évolutionnaire entre elles plutôt qu'une preuve de convergence vers la production d'une structure particulière. (Forterre 2016, p. 103)

Les caractéristiques partagées par ces lignées virales infectant des domaines cellulaires distincts seraient donc une preuve possible de l'origine des virus avant l'apparition des trois domaines cellulaires.

Il est intéressant de noter l'analyse que fait Forterre de la résistance à l'idée qu'il puisse exister d'anciennes lignées virales.

La résistance à l'idée de « lignées virales ancestrales » fournit en réalité une illustration supplémentaire de la manière dont la conception traditionnelle des virus empêche certains biologistes d'accepter de nouvelles données qui ne sont pas consistantes avec les paradigmes acceptés. (Forterre 2016, p. 103)

Forterre situe ses propositions comme allant « contre » ou s'écartant de la conception « traditionnelle » des virus, et il associe cette conceptions traditionnelle à des « paradigmes acceptés ». Deux remarques peuvent être faites ici.

D'une part, l'emploi du terme « paradigme » emprunté à la pensée de Thomas Kuhn (2008 [1962/1970]) sans que celui-ci soit pourtant mentionné, témoigne de la manière

dont la pensée de Kuhn, sous une forme plus ou moins précise, a pénétré la recherche scientifique pour devenir une manière dont les scientifiques, du moins certains d'entre eux, conçoivent leur propre travail et la dynamique de leur champ de recherche. La conception développée par Kuhn de l'activité et du changement scientifique a fait l'objet de nombreuses études et débats. Notamment, la question de sa pertinence pour penser la recherche en biologie et les changements ayant lieu au sein des différentes disciplines biologiques est très controversée (O'Malley & Boucher 2005). Notre objectif ici n'est pas de déterminer dans quelle mesure la pensée de Kuhn fournirait un cadre conceptuel précis et approprié pour penser l'opposition actuelle entre partisans de l'impossibilité de lignées virales ancestrales et leurs opposants. Cela nécessiterait un chapitre à part entière, et nous renvoyons pour des réflexions de cet ordre à l'article de Maureen O'Malley et Yan Boucher (2005), où les auteurs essaient de penser le « changement de paradigme » en microbiologie évolutionnaire, en interrogeant l'applicabilité de la pensée de Kuhn à ce domaine de la biologie.

Si donc il serait intéressant de déterminer dans quelle mesure ce que Forterre appelle des « paradigmes » de la virologie actuelle sont véritablement des paradigmes au sens où Kuhn a défini ceux-ci, nous nous concentrerons cependant ici sur une autre question, plus modeste mais qui nous paraît importante. Quel est le sens que donne Forterre à ce mot ici (et plus largement, quel(s) sens a ce mot dans la controverse qui nous intéresse) et pourquoi est-il utilisé par les biologistes ?

Ici, Forterre pense ses propositions comme allant à l'encontre « des paradigmes » de la virologie actuelle, ce qui expliquerait la « résistance » que rencontrent ses propositions. Par « paradigmes acceptés », l'auteur semble essentiellement faire référence aux conceptions dominantes – qu'il estime être dominantes ou qui sont souvent reconnues comme telles par une communauté scientifique donnée – c'est-à-dire aux conceptions officielles, majoritaires. Mais l'idée de paradigme véhicule aussi l'idée que ces conceptions dominantes offrent une résistance au changement, aux idées allant à leur encontre, et c'est essentiellement pour cette raison nous semble-t-il que Forterre utilise ce terme.

Mais ce terme a une autre utilité dans l'argumentation de l'auteur, ce qui nous conduit à notre deuxième remarque.

D'autre part, et plus encore, le vocabulaire du « paradigme accepté » et de la « résistance » utilisé par Forterre fait écho d'une certaine manière au vocabulaire choisi par van Regenmortel, Moreira et López-García. En effet, nous avons souligné comment van Regenmortel, Moreira et López-García se situaient du côté de la conception traditionnelle, consensuelle ou « orthodoxe » des virus ou encore du côté de l'autorité officielle lorsqu'ils affirmaient que les virus n'étaient pas vivants et n'étaient pas des organismes (voir 6.2.1). Cela conduit à remarquer une certaine forme de consensus dans le positionnement des chercheurs au sein de cette controverse sur la place des virus dans le monde vivant. Ici, Forterre se situe également, de lui-même, en dehors des conceptions traditionnelles et des « paradigmes » dominants. Bandea critique également le « concept » élaboré par Lwoff et sa capacité à faire obstacle à certaines observations. Au-delà de l'intérêt sociologique qu'il y aurait à déterminer dans quelle mesure ces représentations subjectives des chercheurs correspondent à une réalité sociale, il est intéressant de voir que les désaccords entre chercheurs sur les virus n'empêchent pas un certain accord sur ce qui est « traditionnel » ou « officiellement reconnu » ou encore « paradigmatique », et ce qui est « non conventionnel », « révolutionnaire ».

Cet exposé de l'hypothèse de Forterre sur les origines des virus et quelques-uns de ses arguments nous a permis de montrer que faire des virus des organismes cellulaires n'apparaît pas dans la pensée de Forterre comme une suite logique de son hypothèse sur l'origine des virus. Nous pensons cependant qu'il estime nécessaire de définir ainsi les virus pour différentes raisons, dont la principale est de permettre de *penser l'importance des rôles des virus dans l'évolution*. Plus exactement, en définissant les virus comme des organismes cellulaires, Forterre souhaite mettre en place les conditions « théoriques » pour penser en même temps, dans un même cadre, l'évolution virale et cellulaire.

Les virus utilisent les mêmes macromolécules (protéines et acides nucléiques) que les organismes cellulaires pour la reproduction et l'expression de l'information génétique. Cela indique que les virus et les cellules s'inscrivent dans le même processus historique que nous appelons « vie. » (Forterre 2016, p. 100)

Il estime donc nécessaire de penser les virus comme des organismes cellulaires pour pouvoir concevoir pleinement leurs rôles dans ce processus historique qu'ils partagent avec ce qu'on appelle en général les « cellules » : la vie. Sur ce point, Forterre se positionne à l'opposé de Moreira et López-García qui avaient insisté sur le fait qu'il n'est pas nécessaire de penser les virus comme vivants (et encore moins comme des organismes vivants) pour penser pleinement leurs rôles dans l'évolution. Ce désaccord met en évidence une difficulté et une question : dans quelle mesure les définitions ont-elles une incidence concrète sur les hypothèses que peuvent formuler les chercheurs ou sur l'interprétation des données et des résultats ?

Selon Forterre, le choix d'une définition a un impact fort sur les hypothèses qui peuvent être faites ou non, et sur la manière dont les données vont être acceptées, rejetées ou interprétées. Et il semble à première vue qu'il accorde en effet davantage de rôles aux virus dans l'évolution que d'autres chercheurs tels Moreira et López-García, ce qui pourrait nous conduire à conclure que le choix de définir les virus comme des organismes cellulaires *a bien eu un impact* sur la manière dont sont pensés les rôles des virus dans l'évolution. Cependant, est-ce parce que Forterre a défini les virus comme des organismes cellulaires qu'il a pu penser de tels rôles, ou est-ce à l'inverse parce qu'il a d'abord supposé que les virus avaient certains rôles dans l'évolution qu'il a révisé sa définition des virus ? Dans le premier cas, les définitions sont déterminantes, alors que dans le second, elles ne viennent qu'après coup et ne sont en rien déterminantes des hypothèses qui peuvent ou non être faites.

Il est difficile de trancher entre ces deux possibilités. Mais il reste que c'est dans l'objectif d'inclure pleinement les virus dans la pensée évolutionnaire que Forterre souhaite en faire des organismes à part entière – démarche qui correspond davantage au deuxième cas examiné ci-dessus.

Faire des virus des organismes à part entière, selon l'auteur, n'a rien d'impossible ni de choquant dès lors qu'on n'associe pas systématiquement le virus au virion. Forterre insiste au contraire sur la phase intracellulaire du cycle viral et critique ainsi, comme Bandea avant lui (Bandea 2009a, pp. 2-3), ce qu'il appelle le « paradigme virus/virion » (Forterre 2016, p. 101), et que Bandea avait appelé « le dogme des virus comme particules virales » (Bandea 2009a, p. 2).⁴³ Comme Bandea, Forterre s'appuie sur l'analyse de manuels ou articles scientifiques pour mettre en évidence l'importance de l'assimilation du virus au virion dans la pensée biologique. Par exemple, il note que Jacob et Wollman, dans un article écrit en 1961 et intitulé « *Viruses and genes* », reconnaissent bien le fait qu'un virus existe sous trois états différents (extracellulaire, végétatif et proviral), mais n'en définissent pas moins un virus comme « un élément génétique entouré d'une coque protéique » (Jacob & Wollman 1961, in Forterre 2012, p. 1). Forterre souligne également que la définition donnée par Lwoff, faisant des virus des entités ne possédant qu'un seul type d'acide nucléique, est à cet égard davantage centrée sur le virion.

Par exemple, Lwoff (1957) affirmait que les virus ne contiennent qu'un seul type d'acide nucléique (soit ARN soit ADN) alors que les cellules en contiennent deux types : l'ADN pour le stockage de l'information, et l'ARN pour l'expression génétique. Cependant, cette affirmation n'est correcte que dans le cadre du paradigme virus/virion car, comme les cellules, les virus à ADN réalisent la transcription qui produit l'ARN messager viral ! Les ARN messagers viraux résultant appartiennent au virus autant que les ARN messagers cellulaires appartiennent à la cellule. Par conséquent, tous les virus à ADN possèdent véritablement les deux types d'acide nucléique, ADN et ARN. La plupart des

⁴³ Forterre semble pourtant considérer que Bandea, comme d'autres chercheurs, ne parvient pas à s'émanciper complètement de ce paradigme (Forterre 2016, p. 104). La raison avancée par Forterre ne nous semble cependant pas entièrement convaincante, l'idée étant la suivante : *soutenir (comme le fait Bandea) l'hypothèse d'une origine régressive des virus, c'est soutenir l'idée qu'une ancienne cellule s'est transformée en virion, « donc » un tel raisonnement s'inscrit dans le paradigme virus/virion*. Une telle affirmation semble simplificatrice à deux égards. Ce n'est pas parce qu'on inscrit le virion dans un raisonnement sur les origines des virus que ce raisonnement assimile virus et virion. En outre, Bandea n'affirme pas qu'une cellule s'est transformée en virion, mais qu'elle s'est transformée en « organisme moléculaire » capable de produire des virions.

virologistes nieraient qu'ils identifient le virus au virion, mais dans les faits, ils sont constamment en train de le faire implicitement. (Forterre 2016, p. 101)

Les propriétés du virion auraient ainsi une place trop importante dans la définition des virus, selon Forterre. Mais on peut noter que certains auteurs vont plus loin que Forterre, comme Bandea justement (Bandea 1983, p. 600), en affirmant que le fait de posséder les deux types d'acide nucléique vaut *pour tous les virus ou presque* (et pas uniquement les virus à ADN comme expliqué ici par Forterre). En effet, pour Bandea il n'est pas nécessaire qu'une molécule d'acide nucléique ait été synthétisée par le virus lui-même pour « appartenir » au virus, alors que Forterre précise bien ici que c'est parce que les virus à ADN « réalisent eux-mêmes la transcription qui produit l'ARN messager viral » que celui-ci « appartient » bien au virus. L'argument de Bandea consiste à souligner que les molécules synthétisées à partir de matériaux cellulaires appartiennent bien au virus *car l'information provient du virus* : il y a donc un primat de l'information dans la pensée de Bandea.

On considère que l'une des différences les plus évidentes entre les virus et tous les autres organismes est le fait de ne posséder qu'un seul type d'acide nucléique, soit ADN soit ARN (Fenner 1968, Lwoff & Tournier 1972, Stanier, Adelberg & Ingraham 1976) dans leur ontogénie. Cela est peut-être vrai des virions, mais après que l'ADN viral est entré dans la cellule hôte il est transcrit en ARNm. Est-ce que cet ARN devrait être considéré comme appartenant à la cellule hôte ou au virus ? Il est effectivement fait de sous-unités provenant du milieu cellulaire, mais l'information vient de l'ADN viral. Si nous considérons que cet ARN n'est pas celui du virus, alors nous devons en dire autant avec les nouvelles molécules d'ADN virales qui sont construites suivant le même principe, et cela n'a aucun sens. Par conséquent, dans notre perspective, le virus est considéré comme possédant dans son cycle de vie les deux types d'acide nucléique, ARN autant qu'ADN. Il semble de plus que certains virus aient leur propre ARNr et ARNt en plus de l'ARNm. En réalité, les virions n'exigent pas la présence constitutive des deux acides nucléiques, mais les virus dans la phase végétative exigent de tels sous-systèmes pour leur développement. Un cas particulier est celui des « virus à ARN » qui ne

possèdent que de l'ARN durant leur cycle ontogénétique (les rétrovirus sont une exception). (Banda 1983, p. 600)

Il est intéressant de comparer ici les argumentations de Banda et Forterre car cela met en évidence différentes manières de construire l'individualité du virus et de penser son activité. Pour Forterre, l'activité est liée au fait que le virus synthétise lui-même ses nouvelles molécules à partir de ses propres enzymes, alors que pour Banda l'activité virale est pensée en référence à l'information contenue dans le génome viral, peu importe que les molécules virales soient synthétisées par la cellule ou par les enzymes virales. Les deux auteurs sont donc d'accord pour critiquer la trop grande importance placée sur le virion dans les définitions traditionnelles des virus, mais ils ne critiquent pas ce « dogme » ou ce « paradigme » de la même manière.

Après avoir examiné d'autres raisons expliquant l'existence du paradigme virus/virion – notamment le fait que la particule virale est plus facile à visualiser, à se représenter et, dans une certaine mesure, à analyser⁴⁴ – et montré que ce paradigme est également présent dans les conceptions qui centrent leur définition du virus sur une partie du virion (soit le génome, soit la capsid ; Forterre 2016, p. 101), Forterre évoque les inconvénients, dont le principal est selon l'auteur d'avoir conduit – et de conduire encore – à nier ou diminuer l'importance des virus dans l'évolution.

Une conséquence importante du paradigme « virus/virion » est que la plupart des biologistes sous-estiment énormément la « créativité » virale (c'est-à-dire l'opportunité d'une émergence et d'une sélection de nouveaux traits codés par des génomes viraux). C'est probablement parce que les virus, confondus avec leurs virions, sont assimilés à des objets passifs, inertes. (Forterre 2016, p. 101 ; voir aussi Forterre 2011)

⁴⁴ « En pratique, les virions peuvent être isolés et purifiés, ce qui permet leur analyse biochimique et leur observation. Par conséquent, ils peuvent être visualisés et utilisés pour illustrer et populariser le concept de virus avec des images dans les publications, manuels et conférences. / En revanche, les virus n'ont pas de forme spécifique lors de la phase intracellulaire, leurs composants étant dispersés parmi ceux de la cellule infectée. Ainsi la phase intracellulaire a-t-elle été largement exclue des définitions traditionnelles des virus » (Forterre 2016, p. 101).

Forterre associe donc le fait d'assimiler le virus au virion à un obstacle faisant des virus des entités « passives » et « inertes », obstacle empêchant de penser une réelle « activité » virale. Cette activité virale créatrice, Forterre la défend en attaquant un autre « paradigme » : le paradigme du « virus pickpocket ». Selon l'auteur, ce paradigme est souvent lié à l'idée que les virus sont apparus à partir de gènes cellulaires s'étant échappés et autonomisés par rapport à la cellule (« hypothèse de l'échappement » dont Forterre défend d'ailleurs lui-même une certaine version) ; mais ce paradigme affirme en outre que les gènes viraux « dérivent » des gènes cellulaires et donc que les virus « volent » des gènes aux cellules (par transfert horizontal de gènes notamment) (Forterre 2016, pp. 101-102 ; l'expression « voleurs de gènes » utilisée par Forterre ici fait directement référence à l'expression employée par Moreira et López-García (2009)). Dans le cadre de ce paradigme, les virus ne seraient donc absolument pas des « créateurs » de gènes et de diversité génétique. Forterre rattache essentiellement cette position, et le paradigme correspondant, à Moreira et López-García (2009) mais semble penser que ces idées et leurs conséquences sur les rôles des virus dans l'évolution sont largement partagées par les biologistes.

Le paradigme du « virus pickpocket » a conduit à grandement sous-estimer le rôle des virus dans l'histoire de la vie. Cette sous-estimation a été notée par Koonin et Wolf (2012) qui affirmaient avec raison que « les virus ne font pas partie de la synthèse moderne ou plus généralement des études traditionnelles [*traditional narrative*] de la biologie évolutionnaire. » (Forterre 2016, p. 102 ; Koonin & Wolf 2012, p. 119)

Ainsi, selon Forterre, ceux qui voient dans les virus de simples voleurs de gènes cellulaires – et dans les gènes viraux de simples dérivés de gènes cellulaires – ne pourront pas reconnaître que les virus peuvent véritablement inventer des gènes. L'auteur prend l'exemple de l'interprétation d'un ensemble de données génomiques montrant que la plupart des gènes viraux n'ont pas d'homologues cellulaires (Cortez et al. 2009, Fischer et al. 2010, Ogata & Claverie 2007, Prangishvili et al. 2006, Yin & Fisher 2008). Ces données sont interprétées par les défenseurs du paradigme du virus pickpocket comme l'indication que les gènes viraux, « dérivés » des cellules qu'ils ont

infectées, ont pour la plupart évolué de manière très rapide, ce qui expliquerait l'absence de ressemblance et donc de trace d'homologie entre les gènes cellulaires et les gènes viraux actuels. Or pour Forterre, l'absence d'homologie peut aussi, et souvent, être interprétée comme la preuve que les gènes viraux sont bel et bien « nouveaux », et non lointainement dérivés de gènes cellulaires.

Les défenseurs du paradigme du virus pickpocket expliquent souvent cette observation [de l'absence d'homologues cellulaires pour les gènes viraux] par l'évolution rapide des gènes viraux qui seraient vite devenus si divergents de leurs ancêtres cellulaires que leur homologie ne pourrait plus être reconnue. Ce phénomène a en effet probablement dû arriver pour quelques gènes viraux. Cependant, il est raisonnable de supposer que la plupart des gènes viraux sans homologues cellulaires ont simplement trouvé leur origine dans les génomes viraux (pendant la réplication intracellulaire) par les mêmes mécanismes qui produisent de nouveaux gènes dans les génomes cellulaires [...]. On a estimé que 10^{30} paires de bases d'ADN viral étaient produites chaque seconde sur la planète Terre (Rohwer & Barott 2013) fournissant des opportunités illimitées pour l'émergence de nouveaux gènes et expliquant pourquoi les virus sont un réservoir illimité de diversité génétique. (Forterre 2016, p. 102)

Cette position conduit Forterre à considérer que, contrairement à ce qu'avaient affirmé Moreira et López-García en 2009, les virus sont loin d'avoir joué un « rôle mineur dans la formation du contenu génétique des cellules » (Moreira et López-García 2009, *cit. in* Forterre 2016, p. 102) et que l'apport génétique des virus aux cellules est probablement bien plus important que l'apport génétique des cellules aux virus, et ce notamment parce que la quantité d'ADN cellulaire qu'un virus peut intégrer est beaucoup plus limitée (par la taille du virion) que la quantité d'ADN viral qu'un génome cellulaire, « avec peu de contraintes en termes de taille (particulièrement chez les eucaryotes) », peut intégrer (Forterre 2016, p. 102). Il nous semble ici que cette discussion soulève l'un des points délicats des débats sur les virus. Étant donné l'importance du transfert horizontal de gènes entre virus et cellules, comment déterminer – si cela est possible – dans quel sens se fait ou s'est fait ce transfert de

gènes ? Si Moreira et López-García semblent penser que c'est davantage dans le sens des cellules aux virus que le transfert se fait, Forterre défend l'opposé. Nous verrons que d'autres chercheurs adoptent une attitude plus agnostique en un sens, soutenant qu'on ne peut savoir dans quel sens se font les transferts latéraux de gènes, comme le pense d'ailleurs Bandea (voir 6.3).

C'est en tout cas dans l'objectif de permettre de penser l'activité créatrice des virus dans l'évolution que Forterre critique les deux paradigmes mentionnés : les virus ne peuvent être réduits aux virions et ils ne sont pas de simples voleurs ou transporteurs de gènes cellulaires. Pour reconnaître le rôle essentiel des virus dans l'évolution, Forterre estime nécessaire de leur conférer un statut au moins égal à celui des cellules traditionnelles. L'auteur élabore ainsi le concept de « cellule virale » [*virocell*], concept qui résulte d'une focalisation sur la phase intracellulaire du cycle viral et fait de la cellule infectée par un virus un nouveau type de cellule, né de la rencontre entre la cellule et le virion. Autrement dit, Forterre conçoit le cycle des virus comme passant par une phase « cellule virale » (qui correspond à la phase intracellulaire).⁴⁵

Une cellule virale est une cellule qui ne peut plus se diviser et dont la physiologie est contrôlée par le génome viral (soit l'acide ribonucléique ARN soit l'acide désoxyribonucléique ADN) pour produire des virions. Chez les archées et les bactéries, la cellule virale peut être assimilée à l'usine à virions. Chez les eucaryotes, les usines virales intracellulaires peuvent être vues comme les noyaux de la cellule virale. Le concept de cellule virale étend à toute la virosphère l'idée suggérée initialement par Jean-Michel Claverie de considérer l'usine virale de mimivirus comme la forme véritable de l'organisme viral (Claverie 2006). *In fine*, le concept de cellule virale trouve sa source dans l'idée d'André Lwoff qui écrivait

⁴⁵ Forterre distingue plus précisément différents types de cellules : la cellule virale [*virocell*], la cellule à ribosomes [*ribocell*] – ce qui correspond à ce qu'on appelle traditionnellement une cellule – et la cellule virale et à ribosomes [*ribovirocell*], ce dernier cas correspondant à celui d'une cellule porteuse du virus, lequel produit en petites quantités des virions, mais sans affecter fortement le métabolisme cellulaire, qui continue à fonctionner normalement (cela correspond, à l'échelle de la cellule, au cas de l'individu qui est « porteur sain ») (Forterre 2011).

autrefois que « le virus transforme la cellule en usine virale. » (Forterre 2012, p. 2 ; Lwoff 1967)⁴⁶

Il est surprenant de voir le rapprochement que fait Forterre avec l'idée d'usine virale qui aurait été exprimée par Lwoff étant donné que cette idée, si elle est bien de Lwoff, n'a en aucun cas conduit celui-ci à voir dans la cellule infectée par un virus une nouvelle entité cellulaire et à faire du virus un véritable organisme. C'est pourtant ce que souhaite Forterre, pour qui le concept de cellule virale est pensé comme un moyen de « retirer au niveau théorique les obstacles qui empêchent de définir les virus comme des organismes vivants » (Forterre 2016, p. 100). Si le virus passe par une phase proprement cellulaire, essentielle à son cycle de vie, alors il est possible pour Forterre de définir les virus comme de véritables organismes cellulaires, quoique différents des organismes cellulaires traditionnels car produisant des virions et ne possédant pas de ribosomes.

Une autre différence essentielle, pourtant non soulignée par l'auteur à notre connaissance, entre les organismes traditionnels et les organismes « viraux » décrits ici par Forterre est la continuité ou persistance dans le temps de la structure cellulaire. L'organisme « codant pour des virions » n'est cellulaire que pendant une phase de son cycle, là où l'organisme « codant pour des ribosomes » est – sauf lors de la formation de spores – cellulaire de manière constante. La cellularité en pointillé de l'organisme codant pour des virions ne fait cependant pas problème pour Forterre, qui semble considérer que cette propriété des virus de devenir des cellules virales, quand bien même elle ne s'exprime que lors d'une seule phase du cycle, est néanmoins essentielle, ce qui légitime non seulement de l'inclure dans la définition des virus mais aussi d'en faire une raison suffisante pour définir les virus comme des organismes.

⁴⁶ Forterre associe cette phrase d'André Lwoff, « le virus transforme la cellule en usine virale », à une référence précise (Lwoff 1967, *cit. in* Forterre 2011 par exemple). Cependant, dans l'article de Lwoff de 1967, la phrase citée par Forterre ne semble pas être présente. Avant de pouvoir retrouver éventuellement l'origine exacte de cette citation de Lwoff par Forterre, c'est donc avec précaution que nous la prenons en compte.

Et pour l'auteur, il faut reconnaître que la cellule infectée par un virus devient bien une « cellule virale », car c'est bien le virus qui contrôle la cellule et modifie jusqu'à la nature de son métabolisme.

Il ne s'agit pas simplement d'une *modification* du métabolisme de la cellule, mais de l'émergence d'un métabolisme complètement différent et ayant une fonction différente qui fournit au virus une autonomie. (Forterre 2016, p. 104).

L'idée que l'agent du métabolisme change lors d'une infection virale avait déjà été exprimée par Forterre quelques années plus tôt :

le concept de cellule virale affirme plus précisément que le métabolisme de l'hôte, une fois détourné, est alors utilisé au final pour la production de virions (souvent avec l'aide d'enzymes métaboliques codées par le virus), devenant *de facto* un métabolisme viral. (Forterre 2012, p. 2)

C'est donc pour Forterre en raison de la « fin » du métabolisme que celui-ci se voit défini comme viral ou cellulaire : si la fin du métabolisme est la production de virions, alors celui-ci devient un métabolisme viral. Le raisonnement de l'auteur peut donc être résumé de la manière suivante (à condition bien sûr de prendre également en compte les raisons et les arguments qui conduisent Forterre à ce raisonnement, comme nous l'avons montré ci-dessus). Si le métabolisme est viral, alors la cellule est virale ; si la cellule est virale, alors les virus sont des organismes cellulaires au même titre que les organismes cellulaires traditionnels. Forterre utilise ainsi les définitions et les concepts comme des cadres dans lesquels peuvent être pensés les phénomènes biologiques. Le concept de cellule virale est avant tout destiné à inclure les virus dans le cadre d'étude des organismes vivants (Forterre ne distinguant pas clairement entre organisme et être vivant), à mettre les virus « au même niveau » que les organismes vivants traditionnels.

Le but du concept de cellule virale est d'unifier les mondes viraux et cellulaires au sein d'un unique cadre conceptuel dont la base est la théorie cellulaire de la vie. Comme Bos (1999) l'a souligné, « le progrès en science n'est pas qu'une simple affaire de technologie, c'est aussi une affaire de philosophie », « par conséquent le progrès est reflété dans la terminologie et la définition des termes. » Le concept

de cellule virale nous dit que les virus sont trop importants pour l'évolution de la vie et la biologie cellulaire pour n'intéresser que les virologistes. (Forterre 2012, p. 4)

Il semble ainsi que définir les virus comme des organismes vivants relève donc de l'épistémologie plus que de l'ontologie, ou pour le dire autrement : il ne s'agit pas d'une définition naturelle mais d'une définition heuristique. Notre analyse de la position de Forterre diffère ici de manière notable de l'analyse faite par DeBerardinis (Duncan et al. 2013), qui prend justement les affirmations de Forterre comme des exemples de définitions qui se veulent « naturelles ». Cela nous semble incorrect : l'auteur semble être relativement clair sur le fait que les définitions sont des cadres de pensée utiles, et les modifie justement afin de les rendre plus utiles. Forterre ne semble donc pas dire que les virus appartiennent à une « catégorie naturelle » qui serait celle des organismes vivants, mais plutôt que l'on peut et qu'il faudrait, pour les besoins de l'étude, les inclure dans la catégorie « conventionnelle » des vivants comme organismes cellulaires. Forterre n'utilise pas le mot « épistémologique » mais qualifie la décision de faire des virus des êtres vivants de « philosophique ».

La question « est-ce que les virus sont vivants ? » est typiquement une question philosophique, ce qui veut dire que c'est à nous de décider, de choisir de considérer les virus comme des entités vivantes ou non. Pour un nombre croissant d'évolutionnistes et de virologistes, les virus devraient définitivement être considérés comme des entités vivantes car ils possèdent tous les traits typiques de la vie terrestre : ils sont faits des mêmes macromolécules que les cellules d'archées, de bactéries ou d'eucaryotes et ils ont coévolué avec les membres de ces trois domaines dans le cadre d'une évolution darwinienne. Étonnamment, la découverte récente du fait que l'usine virale du mimivirus pouvait être infectée par un autre virus (Sputnick) a également été considérée comme un argument en faveur de la nature vivante des virus (seuls les organismes peuvent tomber malades) (La Scola et al. 2008 ; Pearson 2008). Au final, concevoir les virus comme des organismes cellulaires *réconcilie* l'idée que les virus sont vivants avec la

définition classique des organismes vivants comme organismes cellulaires.

(Forterre 2010a, p. 157, je souligne)⁴⁷

Lwoff considérait que les définitions étaient utiles car elles sont l'une des méthodes de la découverte (voir chapitre 5). Ici, Forterre décrit les définitions comme des cadres construits pour étudier ensemble et de manière similaire certaines entités.

L'argumentation de Forterre peut parfois apparaître comme s'appuyant sur une pétition de principe. Pour démontrer que les virus sont des organismes vivants, l'auteur définit la phase intracellulaire comme phase de « cellule virale », ce qui permet de définir les virus comme des organismes vivants. Or c'est le propre d'une pétition de principe, qui consiste à supposer dans la définition ce que l'on veut démontrer. En outre, l'auteur utilise parfois sa définition comme un argument ou une preuve :

Le concept de cellule virale a d'importantes implications. Il rappelle aux biologistes que les virus n'ont pas pu apparaître avant les cellules, puisqu'ils sont eux-mêmes cellulaires. (Forterre 2012, p. 3)

Or le fait de définir les virus comme cellulaires ne constitue pas en soi une preuve de leurs origines. Ici, l'auteur semble opérer un glissement d'une définition heuristique (ou épistémologique c'est-à-dire construite par la connaissance) à une définition naturelle (ou ontologique, c'est-à-dire qui appartient à l'objet tel qu'il est dans la nature).

Cependant, et en dépit de ces réserves, nous avons tenté de souligner les raisons qui poussent l'auteur à appuyer son argumentation sur une redéfinition des virus. C'est essentiellement parce que Forterre attribue certains rôles aux définitions dans la recherche qu'il procède ainsi : le rôle de concilier « la » théorie à l'observation (par exemple concilier le fait que les virus possèdent les mêmes molécules complexes que tous les êtres qualifiés de vivants à la définition théorique du vivant comme

⁴⁷ Nous reviendrons sur les objections possibles à l'argument du « virophage », c'est-à-dire à l'idée que le fait qu'un virus puisse être « infecté » par un autre virus puisse être une preuve de la nature vivante des virus (voir par exemple López-García & Moreira 2012, p. 393 ; Krupovic & Cvirkaite-Krupovic 2011).

« cellulaire » en modifiant la définition des virus et la manière de les concevoir), et le rôle de rendre possible certaines hypothèses (les virus comme créateurs de gènes, l'existence de lignées virales ancestrales et l'importance des virus dans les débuts de l'évolution cellulaire par exemple).

Si ces rôles peuvent être discutés et critiqués, il nous semble pourtant que l'auteur ne fait pas simplement une pétition de principe, et qu'il soulève par son argumentation des questions centrales en biologie notamment : comment et pourquoi définir ? À quoi cela sert-il de définir ? Quel impact peut avoir une définition sur la manière dont se fait la recherche ? Nous reviendrons notamment sur cette question à l'occasion de l'usage, par deux biologistes, de la notion d'obstacle épistémologique chez Bachelard (Claverie & Abergel 2016, voir section 6.3).

L'analyse de différentes positions face aux questions « les virus sont-ils vivants ? » et « les virus sont-ils des organismes ? » avait pour objectif de comprendre d'où venaient les désaccords. Nous avons notamment posé la question suivante : les désaccords viennent-ils – essentiellement et uniquement – de différentes manières de définir la vie et l'organisme, ou ont-ils d'autres sources ? Nous pouvons maintenant répondre précisément.

6.2.3. La « nature » (vivante, d'organisme) des virus : les sources des désaccords

Notre objectif est ici d'expliquer différents désaccords. Non seulement nous souhaitons préciser ce qui détermine, selon les chercheurs, le fait de considérer les virus comme vivants ou non, comme des organismes ou non. Mais à l'intérieur de cette opposition, nous voudrions également examiner, pour deux chercheurs admettant par exemple que les virus sont vivants, si ce sont les mêmes raisons qui conduisent ces chercheurs à considérer les virus comme vivants.

Les désaccords sur le statut vivant ou non vivant des virus, ou sur leur statut d'organisme, sont parfois expliqués par des différences de définition de la vie et de l'organisme (voir par exemple Carter & Saunders 2007). On pourrait en effet penser que les différentes réponses données à la question « les virus sont-ils vivants ? » et à la question « les virus sont-ils des organismes vivants ? » *viennent du fait que les chercheurs n'adoptent pas la même définition de la vie et de l'organisme, c'est-à-dire qu'ils n'incluent pas les mêmes propriétés dans leur définition*. Dans une certaine mesure, nous sommes d'accord avec cette idée.

Nous avons en effet montré que la vie pouvait être associée strictement à l'organisme cellulaire traditionnel et à ses propriétés ou ne pas l'être. Bandea propose ainsi de qualifier de vivants les organismes « moléculaires » et donc les virus, et Forterre propose d'inclure dans les vivants les virus en tant qu'« organismes codants pour des virions ». ⁴⁸ En revanche, van Regenmortel refuse de faire des virus des « agents vivants » (comme le sont par exemple les organes pour l'auteur) car ils ne possèdent par exemple ni métabolisme ni capacité à croître et à se développer. En outre, van Regenmortel, qui distingue, ce que ne font pas Bandea et Forterre, le fait d'être vivant et le fait d'être un organisme (tous les organismes étant vivants, mais tous les vivants n'étant pas des organismes – nous verrons dans la suite de ce chapitre d'autres manières de distinguer entre (être) vivant et organisme) refuse *a fortiori* de faire des virus des organismes car un organisme doit selon lui appartenir à une lignée reproductrice possédant un cycle de vie et il doit posséder une autonomie fonctionnelle par laquelle il peut se contrôler lui-même et se rendre dans une certaine mesure indépendant de l'environnement extérieur.

Les propositions de Bandea et Forterre, quoique distinctes parce que ce dernier conserve la définition de l'organisme (et de la vie) comme cellulaire alors que le

⁴⁸ Dans le cas de Bandea, la définition traditionnelle de l'organisme est modifiée (organisme « moléculaire ») : l'organisme moléculaire n'est pas continu morphologiquement à la différence de l'organisme dans une conception plus traditionnelle. Mais dans une certaine mesure, Forterre aussi modifie la définition traditionnelle de l'organisme puisqu'un virus est un organisme même sans être constamment cellulaire, l'organisme codant pour des virions passant justement par une phase « particule virale » non cellulaire.

premier admet une vie organisée de manière « moléculaire », ont cependant en commun de modifier la conception « traditionnelle » de la vie et de l'organisme, à la différence de van Regenmortel. On peut en effet considérer que la vie, en dépit des très nombreux débats dont sa définition fait l'objet (Luisi 1998, Brack 2002, Jacob 2002, Morange 2002, Bedau 2007, Brack & Troublé 2010, Bruylants et al. 2010, Gayon 2010, Morange 2011, Machery 2012, Cleland 2013, Kostyrka 2014), est traditionnellement définie comme cellulaire (et ainsi associée à la reproduction, à l'évolution, au métabolisme et à la compartimentation notamment). Quant à l'organisme, notion dont la définition fait elle aussi encore l'objet de discussions (Prévot 2014, Pradeu 2016a), il est en général admis qu'il désigne un tout organisé de manière à ce que les parties de ce tout, par leur interdépendance, permettent au tout une certaine indépendance par rapport à son milieu. Les différences dans les manières de définir vie et organisme, et en particulier l'écart par rapport à leur conception « traditionnelle », pourraient donc expliquer que Bandea et Forterre font des virus des organismes vivants alors que van Regenmortel s'y refuse. Les désaccords viendraient alors essentiellement de différentes manières de définir la vie et l'organisme.

Pourtant, nous avons vu que Moreira et López-García soumettent la question « les virus sont-ils vivants ? » à différentes définitions de la vie, certaines très minimales, comme celle reposant uniquement sur le métabolisme (auto-organisation et auto-maintenance) ou celle reposant uniquement sur l'auto-réplication et l'évolution. Et dans les deux cas, les auteurs concluent qu'aucune définition de la vie ne permet d'inclure les virus dans la catégorie des êtres vivants. Ainsi, alors même qu'ils examinent une définition de la vie qui en général est associée aux faits de considérer les virus comme vivants (la vie comme réplication et évolution), les auteurs refusent de considérer comme une suite logique de cette définition l'affirmation « les virus sont vivants ». En outre, nous avons vu que López-García en particulier a consacré une partie de ses recherches à une définition de la vie capable d'inclure les formes minimales de vie, donc à une définition de la vie qui ne soit pas limitée aux seules cellules et organismes cellulaires actuels. Or même avec une telle définition de la vie minimale, l'auteure ne considère pas les virus comme vivants. Ainsi, alors même que ces auteurs ne limitent

pas de fait d'être vivant aux seuls organismes cellulaires traditionnels, ils ne reconnaissent pas pour autant que les virus sont vivants.

Ces constats conduisent à une observation étrange : *ce n'est peut-être pas parce que les chercheurs définissent différemment la vie et l'organisme qu'ils sont en désaccord sur le cas des virus*. Plus précisément, les différences de définition de la vie et de l'organisme ne seraient ni une cause nécessaire ni une cause suffisante pour expliquer les désaccords. Nous soutenons ainsi que, contrairement à ce qu'on pourrait penser et à ce qui est parfois affirmé (Carter & Saunders 2007, Moreira et López-García 2009), les désaccords entre chercheurs ne viennent pas fondamentalement de différentes définitions de « vie » et d' « organisme », au sens où les désaccords viendraient 1) des différentes propriétés incluses dans une définition ; 2) ou du fait d'associer ou de dissocier vie et organisme. Nous ne sommes donc pas tout à fait d'accord avec Moreira et López-García sur le fait que caractériser les virus comme vivants ou non est « plutôt une question d'inférence et de logique en partant d'une définition donnée de la vie » (Moreira et López-García 2009, p. 307).

Nous voulons montrer que, *même en partant de définitions similaires de la vie (et de l'organisme), les chercheurs peuvent être en désaccord sur le statut des virus*. Cela semble indiquer qu'entre le choix d'une définition de la vie, et la réponse à la question « les virus sont-ils vivants ? », la démarche n'est pas purement déductive. La réponse à la question « les virus sont-ils vivants ? » n'est pas le fruit d'une déduction à partir des propriétés incluses dans la définition de la vie. Un certain nombre de choix et de décisions semblent s'ajouter à ou remplacer la pure déduction. La question est donc : d'où viennent les désaccords, s'ils ne viennent pas des définitions de la vie et de l'organisme ?

Nous montrerons dans un premier temps que les désaccords viennent de la manière de définir et de concevoir les virus, ce qui soulève le problème de l'individualité biologique. Et nous montrerons ensuite que, plus fondamentalement encore, les désaccords proviennent de différentes manières de penser et d'attribuer l'autonomie en biologie. Nous essaierons ici de distinguer entre « définitions » et

« approches » de la vie, pour établir que les désaccords ne viennent pas de différences de définitions, mais de différences d'approches.

6.2.3.1. Qu'est-ce qu'un virus ? Le problème de l'individualité biologique

Si les désaccords ne viennent pas nécessairement des définitions de la vie et de l'organisme, on peut légitimement penser qu'ils viennent de la manière de définir les virus.

Nous avons vu que l'un des points centraux soulignés par Bandea et Forterre était le rejet de l'assimilation du virus au virion, rejet souvent associé à une discussion critique de la définition des virus donnée par Lwoff. Claverie et Abergel ont également critiqué cette définition, en partant de l'analyse des virus géants, comme nous le verrons dans la section suivante (6.3). Dans tous les cas, les auteurs insistent sur la phase intracellulaire pour concevoir les virus autrement, pour les concevoir comme des organismes.

Quelles différences existent entre ces définitions des virus et celles données par leurs opposants ? Avant tout, nous devons faire le constat non d'une différence mais d'un point commun. Contrairement à ce qu'on pourrait croire en étudiant les argumentations de Bandea, Forterre, ou encore celle de Claverie et Abergel par exemple, il est délicat d'affirmer que leurs opposants assimilent virus et virion. Moreira et López-García, comme van Regenmortel, n'assimilent pas du tout le virus au virion – Lwoff non plus ne confondait pas les deux.

Un virus ne peut pas être réduit à une particule virale ou virion, qui n'est qu'une phase de son cycle de réplication. Le virion est essentiel pour permettre au virus d'infecter de nouveaux hôtes et il protège le génome viral de la dégradation par les nucléases et autres attaques environnementales. Les virions peuvent être décrits entièrement par leur propriétés structurales et chimiques intrinsèques. [... Mais] la pleine description d'un virus exige d'inclure des propriétés

relationnelles variées impliquant les vecteurs et les hôtes, propriétés qui ne s'actualisent que lors de la transmission, de l'infection et de la réplication virales. Par conséquent, un virus ne peut être réduit aux composants physico-chimiques du virion et il est nécessaire d'inclure dans sa description les interactions biotiques et les activités fonctionnelles qui en font un parasite génétique et une entité biologique. Confondre « virus » et « virion » est en un sens semblable au fait de confondre l'entité « insecte » qui inclut plusieurs phases d'un cycle de vie avec une unique phase telle qu'une chrysalide, une chenille ou un papillon. (van Regenmortel 2010, p. 4)

On pourrait certes, comme le fait Forterre, supposer que même si ces chercheurs nient explicitement le fait de réduire le virus au virion, ils ne le font pas moins dans la pratique voire inconsciemment. Mais cette citation de van Regenmortel semble montrer une pleine conscience de l'importance de distinguer entre virus et virion. Ainsi, la différence entre les chercheurs qui défendent l'idée que les virus sont (des organismes) vivants et leurs opposants ne nous semble pas venir du fait d'assimiler ou non virus et virion. Elle nous semble bien plus venir de l'importance accordée à la phase intracellulaire du cycle viral et de l'interprétation de ce qui a lieu lors cette phase.

Plus précisément, les désaccords viennent selon nous de différentes manières d'*individualiser* le virus lors de la phase intracellulaire. Cette question de l'identification et de l'individualisation du virus intracellulaire est posée explicitement par Bandea, qui individualise le virus comme un « organisme » – malgré l'absence de continuité structurale entre les différents composants viraux dans la cellule – en raison du comportement « intégratif » des sous-systèmes viraux présents dans la cellule infectée, comportement semblable à celui de tout organisme puisqu'il se déroule en vue de la « perpétuation phylogénétique ». En d'autres termes, le virus intracellulaire serait bien un individu distinct de la cellule, mais il serait un individu *parce qu'il est un organisme*, puisqu'il se comporte comme un individu *d'une espèce* dont il assure la perpétuation. La position de Bandea, qui est étonnamment peu discutée, notamment par les chercheurs affirmant que les virus ne sont pas (des organismes) vivants, pose

deux questions. (1) Peut-on ainsi « individualiser » le virus intracellulaire ? (2) Et si l'on admet que l'on a bien affaire à un individu biologique lorsqu'on parle du virus intracellulaire, peut-on assimiler ainsi directement les notions d'individu (vivant) et d'organisme ? Est-ce parce que le virus intracellulaire est un « individu biologique » qu'il est nécessairement un organisme ?

À la première question, il nous semble que la manière dont Bandea propose d'identifier le virus, de l'individuer au sein de la cellule infectée, est tout à fait possible étant donné que l'on peut admettre qu'il existe plusieurs critères possibles pour définir un individu biologique, c'est-à-dire « ce qui, dans le monde vivant, constitue une entité relativement bien délimitée et cohérente [*cohesive*] » (Pradeu 2016a, pp. 797-798), selon le contexte scientifique et les questions posées.

L'exploration du problème de l'individualité biologique dans les deux dernières décennies a conduit à plusieurs résultats. En particulier, un quasi-consensus a émergé sur des points importants. Ces points incluent la dépendance à la question, le rejet de l'anthropocentrisme, le besoin d'une approche hiérarchique de l'individualité, et l'idée que l'individualité est une question de degrés. / On peut noter que ce consensus n'est pas toujours reconnu. Cela a parfois mené à la répétition de certaines affirmations déjà bien établies. Il n'est plus utile de débattre pour savoir que notre conception de l'individualité dépend de la question et du contexte scientifique considéré, que le niveau de l'organisme n'est pas le seul niveau auquel l'individualité biologique peut se réaliser, ou que l'individualité biologique est une propriété continue plutôt que discrète. (Pradeu 2016b, p. 762)

Ce qui nous intéresse ici en particulier dans cet extrait d'un article du philosophe de la biologie Thomas Pradeu, dont les travaux portent notamment sur le concept d'individu en biologie, c'est d'une part l'idée que l'on peut aujourd'hui admettre sans plus débattre que ce qu'on peut appeler un « individu » en biologie peut être défini différemment selon les contextes et les critères utilisés (nous renvoyons pour le détail des arguments et les références à l'article cité, Pradeu 2016b). Ici, le critère utilisé par Bandea nous semble ainsi tout à fait acceptable, et il pourrait même être considéré

comme étant relativement classique, car une grande partie des discussions sur l'individualité biologique tourne autour d'un aspect de la biologie : l'évolution (un individu biologique est donc, dans cette perspective, ce qui « évolue »).

Mais d'autre part, Pradeu souligne également que l'individu n'est pas toujours un organisme, et que c'est là également un point qui fait « quasi-consensus » (pour les discussions à ce propos, voir Prévot 2014, Pradeu 2016a). Or ici, Bandea assimile individu et organisme. Certes, l'auteur n'affirme pas que *tous les individus biologiques sont nécessairement des organismes*. Mais on peut se demander pourquoi ici l'auteur assimile les deux, pourquoi il fait du virus intracellulaire un organisme, et pas seulement un individu. On peut d'abord remarquer que l'assimilation par Bandea entre « individu vivant » et « organisme » semble venir du fait que l'individualité biologique est pensée par rapport à l'espèce : un individu biologique est membre d'une espèce ; il est « donc » un organisme. En outre, nous avons souligné le lien entre la conception des virus comme « organismes moléculaires » et l'hypothèse que fait Bandea sur une origine des virus à *partir d'organismes cellulaires*.

Cependant, non seulement il est parfois nécessaire de distinguer l'individu et l'organisme (Prévot 2014, Pradeu 2016a), mais on pourrait considérer que l'extension du concept d'organisme à une entité ne possédant pas de continuité structurale est problématique. Dans une certaine mesure, même l'application du concept d'individu est ici problématique, car un individu semble supposer une certaine forme de continuité structurale. Pourtant, il nous semble qu'on peut admettre que les différents « sous-systèmes » viraux forment bien un tout cohérent [*cohesive*], quoique ce tout soit impossible à délimiter *de manière continue dans l'espace* étant donné la dispersion des sous-systèmes dans la cellule. Mais si on ne peut délimiter « le virus » *de manière continue dans l'espace*, il n'est cependant pas impossible de le délimiter autrement. Comme le dit Bandea, il s'agit de l'ensemble des sous-systèmes viraux présents dans la cellule et permettant au virus de *se perpétuer phylogénétiquement*. Pour ces raisons, la manière dont Bandea individualise le virus ne semble pas, un peu paradoxalement, incompatible avec la définition de ce qu'est un « individu ».

Mais pour revenir à la notion d'organisme, on pourrait également refuser de considérer qu'un organisme peut être « organisé » lors de certaines phases de son cycle de vie (phase intracellulaire), et ne pas l'être dans d'autres phases (particule virale). On pourrait cependant répondre que les spores sont bien une phase du cycle de vie d'un organisme (bactérien, végétal), qui ne fonctionnent pas comme un tout fonctionnel organisé étant donné que la vie est alors à l'état potentiel, comme le dirait Bandea. Pourquoi refuser ainsi d'appeler le virus intracellulaire un organisme, si la particule virale est comparable à une spore ?

La position développée par Bandea conduit donc à mettre à l'épreuve à la fois les limites du concept d'organisme et celles du concept d'individu. Cependant, comme nous l'avons noté, cette position n'est pas beaucoup discutée par les chercheurs qui refusent de considérer les virus comme des individus et/ou des organismes vivants.

En revanche, le concept de « cellule virale » a soulevé un certain nombre d'objections. L'idée d'une cellule virale proposée par Forterre pose la question de l'individualité biologique, question qui reste cependant implicite dans l'argumentation de Forterre qui ne la mentionne pas expressément. Pourtant, c'est bien là le problème majeur de ce concept de cellule virale : peut-on considérer que le virus infectant une cellule et produisant des virions est bien un *nouvel individu* né de la rencontre du virion et de la cellule ? Et peut-on considérer qu'il s'agit d'un « organisme » ?

Cette façon de forger un nouvel être cellulaire à partir de deux entités individuelles bien distinctes, la cellule et le virus, a été décrite par López-García et Moreira (2012) comme étant contradictoire et illogique. À l'argumentation développée par Forterre sur la critique du « dogme virus/virion » et sur le concept de cellule virale, mais aussi à celle développée par Jean-Michel Claverie et Chantal Abergel sur le fait de concevoir l'usine virale comme le véritable organisme viral (Claverie 2006, Claverie & Abergel 2010), López-García et Moreira répondent ainsi :

Avec cet artifice (virus = « *virocell* »), les propriétés intrinsèques de la vie, que les cellules possèdent indéniablement, sont transférées au virus. D'un point de vue

scientifique, il est clair qu'« un virus ne peut pas être réduit à une particule virale ou virion qui n'est qu'une étape de son cycle de réplication » (van Regenmortel 2010). De manière similaire, une espèce de poisson ne peut pas être réduite au seul œuf de poisson : le virion comme l'œuf de poisson sont des parties de leur cycle de vie respectif (Moreira & López-García 2009 ; van Regenmortel 2010). [...] Cependant, en suivant l'analogie avec l'œuf de poisson, si l'espèce de poisson s'avère être une espèce parasite, disons un rémora, qui lors de son stade adulte est attaché à un poisson plus grand, disons un requin, le rémora est toujours un rémora et non le rémora plus le requin auquel il est attaché. Ce raisonnement peut être appliqué à d'autres espèces parasites (par exemple un ver solitaire parasitant un humain n'est pas un « ver solitaire-humain », etc.). Définir une entité (un virus) par lui-même plus une portion d'une autre entité (une cellule) est contre la logique et peut être considéré comme une triche épistémologique. Les virus, à l'inverse des cellules (y compris les cellules parasites obligatoires, qui sont encore capables d'activités métaboliques et dérivent de cellules plus complexes et autonomes), sont dénués de métabolisme et ne sont pas vivants si l'auto-maintenance est considéré comme la propriété irréductible de la vie. (López-García et Moreira 2012, pp. 393-394)

Après avoir souligné qu'il n'était pas pour eux question de réduire le virus au virion, López-García et Moreira montrent que ce qui les gêne dans le concept de cellule virale est la manière dont la phase intracellulaire est analysée : deux entités bien distinctes, le virus et la cellule, sont d'un coup considérées comme n'étant qu'une nouvelle entité ; ou plutôt l'une des deux entités (le virus) se voit redéfinie par l'adjonction d'une partie ou de la totalité de l'autre entité (la cellule). Tout cela contredit la logique pour les auteurs, et notamment le principe d'identité : une entité est elle-même et non elle-même « plus » autre chose. Les auteurs concluent ainsi cette citation en rappelant les caractéristiques propres de chaque entité, caractéristiques qui les définissent en grande partie : les virus ne s'auto-entretiennent pas (absence de métabolisme) alors que les cellules en sont capables (métabolisme).

Or selon Forterre qui a répondu à ces critiques, concevoir une cellule virale n'est pas équivalent à concevoir un « rémora-requin », car « le rémora ne pénètre pas le corps

du requin, dissolvant sa propre structure pour se reproduire ! » (Forterre 2016, p. 105). Le cas du virus est donc très particulier, et ne peut pour Forterre être assimilé à d'autres, pas même aux cellules qui sont des parasites intracellulaires, car celles-ci conservent leur structure cellulaire, « restant séparées (entourées par leur propre membrane) ; elles se divisent par fission binaire et utilisent leurs propres ribosomes pour produire des protéines » (Forterre 2016, p. 105). Les virus quant à eux se défont de leur structure (particule virale) et « détournent la structure de la cellule infectée, utilisant ses ribosomes pour la synthèse de protéines virales et la production de virions infectieux » (*Ibid.*, p. 105).

En employant des verbes comme « détourner » ou « utiliser », termes qui pourraient peut-être être associés à une certaine forme d'anthropomorphisme en ce qu'ils pourraient presque prêter une « intention » aux virus (van Regemortel 2016), Forterre entend surtout souligner que le corps de la cellule, son activité, est dirigée vers la réalisation du cycle viral, ce qui justifie pour l'auteur d'attribuer l'activité au virus et de qualifier cette étape de son cycle de vie « cellule virale ». Autrement dit, il voit dans une cellule infectée produisant des virions non plus deux individus mais un nouvel individu biologique car celui-ci fonctionne comme un tout fonctionnel en vue d'une certaine fin, la reproduction virale.

Cette apparition d'un nouvel individu ne semble pas du tout contradictoire pour Forterre, alors que cela l'est définitivement pour López-García et Moreira. Nous pensons que cela s'explique par le fait que deux conceptions de l'individualité biologique sous-tendent les désaccords ici.

López-García et Moreira voient, dans l'infection réussie d'une cellule par un virus, *le parasitisme d'un individu (la cellule) – ou « entité » pour reprendre les mots des auteurs – par un autre individu (le virus)*, chaque individu gardant son individualité, c'est-à-dire restant « identique » à lui-même au cours du temps. Cette analyse fait de l'individualité biologique une notion qui dépend non seulement de la continuité dans le temps (la cellule reste la cellule, le virus reste le virus) mais aussi de la cohérence fonctionnelle et de la compartimentation. La cellule reste la cellule – et ne devient pas

une « cellule virale » – car elle est définie par ses frontières physiques (membrane cellulaire notamment) et par la cohérence de son fonctionnement (l'interaction fonctionnelle entre les différents organites et composants cellulaires). Mais en outre, il nous semble que les auteurs refusent qu'il n'y ait qu'un seul individu car la situation d'infection virale est d'abord et essentiellement vue comme une situation de compétition entre deux entités appartenant à des lignées évolutives bien distinctes. Chaque individu se construit ainsi « contre » l'autre, et se définit « par différence » avec l'autre.

Forterre considère à l'inverse que l'individualité ne suppose pas nécessairement la persistance dans le temps. Un nouvel individu plus ou moins durable peut émerger de la rencontre de deux individus ; du moins il peut être légitime de « découper » un nouvel individu pour mieux comprendre la réalité biologique. En outre, les frontières d'un individu ne sont pas considérées par l'auteur comme données une fois pour toutes : le virus peut donc s'approprier l'espace cellulaire, ses limites et son fonctionnement interne. Ainsi la compétition entre deux individus peut donner naissance à un nouvel individu. Mais l'idée centrale qui nous semble soutenir cette conception de l'individualité biologique est l'idée que l'activité biologique de la cellule infectée par le virus est *orientée vers* la production de virions : c'est donc parce que le « système » virus-cellule fonctionne comme un tout en vue d'une certaine fin qu'il peut être considéré comme un individu à part entière.

L'une des origines essentielles des désaccords réside donc dans la manière dont les chercheurs interprètent la phase intracellulaire virale, interprétation qui s'enracine dans différentes façons de construire l'individualité biologique. Mais plus essentiellement encore, les désaccords viennent selon nous de différentes manières d'attribuer « l'autonomie » aux virus.

6.2.3.2. Quelle autonomie pour les virus ?

L'interprétation de la phase intracellulaire du cycle viral soulève un autre problème. Peut-on dire que les virus se répliquent et évoluent de manière « autonome » ? Et peut-on attribuer aux virus un métabolisme, comme le font Bandea et Forterre, ou le métabolisme est-il cellulaire comme l'affirment van Regenmortel, Moreira et López-García ? Alors que Moreira et López-García affirment que les virus « sont évolués par les cellules » et que leur reproduction est l'œuvre des cellules (Moreira et López-García 2009, p. 307) et alors que van Regenmortel parle de la « vie empruntée » des virus (van Regenmortel 2000, p. 4), Forterre comme Bandea quoique de manière différente placent l'activité non dans les cellules infectées mais dans le virus devenu « organisme », conférant ainsi aux virus une véritable autonomie.

Ce constat d'une différence radicale d'interprétation d'une même situation – un virus infecte une cellule et, lorsque l'infection est réussie, il y a production de molécules virales et *in fine* de virions – nous semble hautement problématique. Comment comprendre cette différence radicale d'interprétation alors que les biologistes s'accordent sur les données expérimentales ? En effet, les biologistes sont d'accord par exemple sur le fait qu'un virus synthétise parfois lui-même certaines de ses molécules mais qu'il dépend toujours aussi dans une certaine mesure de la machinerie cellulaire pour la synthèse de certains de ses composants. Pourquoi certains chercheurs attribuent-ils donc une autonomie aux virus alors d'autres s'y opposent ?

Avant de présenter les raisons possibles de cette opposition entre les chercheurs, il est nécessaire de souligner l'importance du problème de l'autonomie dans ce débat. En effet, on constate qu'alors même que les chercheurs associent la vie aux *mêmes propriétés* – métabolisme, réplication et évolution – ils peuvent ne pas être d'accord sur le fait que les virus sont (des organismes) vivants *selon qu'ils considèrent que ces propriétés sont réalisées par le virus de manière autonome ou non.*

En effet, Forterre, Moreira et López-García examinent tous, lorsqu'ils traitent la question « les virus sont-ils vivants ? », l'applicabilité aux virus de certaines propriétés : métabolisme (et compartimentation), reproduction et évolution. Forterre par exemple centre la vie autour des propriétés génétiques (fait de posséder un génome, et ainsi la reproduction et l'évolution) et métaboliques :

Le concept de cellule virale souligne donc le fait que les virus, comme les autres organismes cellulaires, ne peuvent exister sans un composant génomique et un composant métabolique. Dans le cadre du concept de cellule virale, les virus sont donc des entités vivantes car elles sont des entités à la fois *génétiques* et *métaboliques*. (Forterre 2016, p. 105)

Dans une perspective plus heuristique, on a montré comme Moreira et López-García mettaient la question « les virus sont-ils vivants ? » à l'épreuve de différentes définitions possibles de la vie, dont des définitions minimales portant soit sur le métabolisme et la compartimentation, soit sur la réplication et l'évolution. Dans tous les cas, les auteurs concluent qu'on ne peut considérer les virus comme vivants.

Forterre d'une part et Moreira et López-García d'autre part examinent donc des définitions de la vie au sein desquelles on retrouve certaines propriétés communes, et notamment le métabolisme. Or en dépit d'un accord sur certaines propriétés essentielles de la vie, les auteurs divergent sur le cas des virus. Leur désaccord ne vient donc pas des différences entre les propriétés qu'ils incluent dans leur définition de la vie mais du fait de considérer que ces propriétés sont réalisées de manière « autonome » ou non par le virus. Autrement dit, la source du désaccord est l'attribution ou non d'une autonomie aux virus.

Pour expliquer qu'une même situation biologique soit interprétée de manière si différente, on peut formuler une première hypothèse : (1) *le désaccord pourrait provenir d'une assimilation ou confusion entre « indépendance » et « autonomie », les chercheurs cités ici ne distinguant pas – en tout cas pas explicitement – ces deux termes.*

L'indépendance désigne le fait de « pouvoir se passer de » quelque chose (une condition, une autre entité, un objet, etc.). Elle peut être relative ou absolue (bien que l'indépendance absolue soit davantage un idéal théorique qu'une réalité), temporaire ou durable voire constante (« obligatoire »). Dans une situation d'infection virale, il est clair que le virus dépend de la cellule infectée (machinerie métabolique, ribosomes, etc.). Si l'autonomie et l'indépendance sont considérées comme synonymes, alors les virus ne peuvent pas être considérés comme « autonomes ». Pourtant, peut-on ainsi confondre indépendance et autonomie ? Ne serait-il pas utile de pouvoir parler d'autonomie en biologie même dans les situations où il y a dépendance ?

Nous pensons que c'est le cas et que la dépendance en biologie ne signifie pas nécessairement l'absence d'autonomie. Le terme « autonomie » doit cependant ici être précisé et dissocié de son acception morale, juridique et politique, où un individu conscient est dit autonome lorsqu'il est libre d'agir – sans contrainte extérieure notamment, mais aussi sans la contrainte « intérieure » des émotions sur sa raison – et donc considéré responsable de ses actes.⁴⁹ En prenant ainsi soin d'éviter autant que possible tout anthropomorphisme⁵⁰, qu'est-ce que cette « autonomie » en biologie ?

⁴⁹ Notre objectif n'est pas ici d'entrer dans une analyse détaillée des différentes définitions données à l'autonomie dans les champs de la morale, du droit et de la politique ou encore des différentes théories philosophiques de l'autonomie. Rappelons néanmoins l'étymologie qui peut être utile pour penser cette notion. *Nomos* signifiant « loi », l'autonomie correspond étymologiquement au fait de se donner à soi-même une loi, autrement dit d'agir selon des lois qui nous sont propres et non imposées de l'extérieur notamment. En outre, il est tentant de mentionner le philosophe Kant qui s'est à la fois intéressé à l'autonomie – qu'il décrit comme l'obéissance à la « loi morale », loi de la raison humaine, par opposition au fait d'être soumis à nos passions et intérêts égoïstes (*Critique de la raison pratique, Fondements de la métaphysique des mœurs*) – et à l'organisme (*Critique de la faculté de juger*). Kant ne reconnaît pas « d'autonomie » à l'organisme, terme qu'il réserve à l'être humain qui possède la raison, mais il considère indispensable de penser l'organisme « comme s'il était organisé en vue de certaines fins », c'est-à-dire *comme si* le fonctionnement de l'organisme était téléologique. Cela ne veut donc absolument pas dire que l'organisme serait autonome au sens où il obéirait à des lois qu'il se donnerait lui-même. Cela veut simplement dire qu'on ne peut selon Kant faire l'économie de penser l'organisme de manière téléologique – tout en reconnaissant que ces « fins » que l'on suppose ne sont pas dans l'objet mais dans la manière que nous avons de l'analyser : d'où l'importance du « comme si » dans son raisonnement.

⁵⁰ On peut cependant se demander si la notion d'autonomie en biologie ne garderait pas malgré tout un certain relent d'anthropomorphisme. L'utilisation de termes comme « l'activité » ou la « passivité » du virus et leurs relations à la notion d'autonomie pourraient témoigner de la difficulté, même dans la biologie actuelle, de se défaire de certains cadres de pensée forgés à partir du modèle de l'action humaine.

L'examen de l'argumentation de différents chercheurs dans cette controverse montre que l'autonomie semble être essentiellement rattachée à l'idée que c'est *en vue de* la production de la progénie virale que la cellule fonctionne, et à l'idée que c'est le génome viral qui détermine l'enchaînement d'évènements conduisant à la production des virions. Pour reprendre un vocabulaire aristotélicien – mais avec la réserve qu'il ne s'agit aucunement de fins « conscientes » – le virus serait en partie la « cause efficiente » de la production de virions, aidé par la cellule, mais il serait seul à être la « cause finale » de cette production. L'activité cellulaire serait déterminée, orientée par la fin de produire des virions, « fin » qui trouve son origine dans le virus et non dans la cellule. En termes plus récents et dans une pensée proche de celle de François Jacob par exemple, la « logique » à l'œuvre dans la cellule infectée produisant des virions est une « logique virale ». On peut également penser à la notion d'« ordre » développée par André Lwoff (voir chapitre 5).⁵¹

Ainsi, l'autonomie attribuée par des chercheurs tels Bandea ou Forterre au virus est selon nous une autonomie pensée en rapport avec l'aspect téléologique du fonctionnement de la cellule infectée. La « cause directrice » ou la logique des évènements est d'abord et essentiellement rattachée au virus, et en particulier au génome viral.

Distinguer clairement entre indépendance et autonomie permettrait-il de mettre les chercheurs d'accord, c'est-à-dire d'accepter l'idée que les virus ne sont pas du tout indépendants mais qu'ils sont autonomes lors de la phase intracellulaire ?

Il semble à première vue que le fait de distinguer clairement entre indépendance et autonomie pourrait faire disparaître le désaccord entre chercheurs, car tous les chercheurs que nous avons étudiés sont d'accord pour reconnaître la dépendance du virus envers la cellule : ce point ne fait pas débat. De plus, les arguments développés par van Regenmortel, Moreira et López-García ne semblent pas, toujours à première

⁵¹ Il faudrait ici déterminer dans quelle mesure les outils conceptuels développés par Jacob et Lwoff notamment pourraient être appliqués de manière légitime à la situation biologique qui nous intéresse. Mais notre objectif ici – penser la notion d'autonomie en biologie en rapport avec la controverse que nous étudions – nous contraint à rester au stade de la suggestion sans entrer dans le détail.

vue, dirigés contre l'idée d'une autonomie des virus au sens où nous l'avons définie. Leurs arguments soulignent surtout la dépendance des virus – soit le fait qu'ils ont impérativement *besoin* des cellules pour leur réplication et leur évolution – non leur absence d'autonomie.

Cependant, nous pensons que le désaccord persisterait. Même après avoir défini précisément le sens de cette autonomie accordée aux virus, il est possible que van Regenmortel, Moreira et López-García restent opposés au fait d'attribuer une telle autonomie aux virus. En parlant de « vie empruntée » et de métabolisme cellulaire et non viral, les auteurs semblent faire de la cellule l'entité biologique qui « organise » et « dirige » les événements ayant lieu lors de l'infection d'une cellule par un virus. Dans cette perspective, seule la cellule constitue un tout fonctionnel organisé *donc autonome* : le virus n'est pas un tout fonctionnel organisé, il ne peut donc être autonome. Plus précisément, le virus pourrait certes ici être pensé comme l'une des causes de la production de virions ; il reste que ce serait l'organisation fonctionnelle de la cellule qui rendrait possible cette production. Il semble y avoir, dans une telle perspective, un primat de l'organisation fonctionnelle (la compartimentation et l'interaction au sein de la cellule des différents composants) sur l'ordre génétique et l'information. Ce n'est pas parce que le virus contient les informations qui dirigent la synthèse des virions qu'il est « autonome » ici, car sans une organisation fonctionnelle aucune synthèse ne serait possible.

Pour compléter notre première hypothèse qui nous semble maintenant insuffisante, nous pouvons donc en formuler une deuxième : (2) *Il est possible que l'attribution ou le refus d'attribuer une autonomie au virus soient liés à une opposition entre deux approches que nous avons déjà étudiées notamment en analysant les recherches sur les origines de la vie et les rôles possibles des virus : celle entre une approche nucléocentrique (perspective « génétique » centrée sur la réplication) et une approche cytoplasmique (perspective « fonctionnelle » ou physiologique centrée sur le métabolisme) (voir les chapitres 2 et 3 de cette thèse). En effet, pour Bandea et Forterre, le métabolisme est viral car le génome viral porteur d'information est pensé*

comme le premier principe d'ordre (la logique virale est première), mais pour Moreira et López-García notamment, l'ordre cellulaire reste premier : même dans les cas d'infection réussie, le métabolisme reste cellulaire car la cellule est reconnue comme « cause première », là où le génome viral n'est que « cause secondaire ». Si notre hypothèse est juste ou en partie juste, les désaccords sur l'attribution ou la non-attribution d'une autonomie aux virus pourraient donc être expliqués par la différence entre approches nucléocentrique et cytoplasmique. Autrement dit, les désaccords proviendraient de deux manières d'attribuer l'autonomie : soit celle-ci est rattachée *prioritairement* au génome et à l'information génétique, soit celle-ci est rattachée *prioritairement* à l'organisation fonctionnelle et au métabolisme.

Nous avons donc examiné deux hypothèses : celle de la confusion entre indépendance et autonomie, et celle de l'existence de deux approches distinctes soutenant l'attribution ou non d'une autonomie au virus. Pourtant la question se pose de savoir s'il est légitime d'accorder la priorité soit au métabolisme soit à la réplication. L'autonomie propre au vivant n'est-elle pas réalisée par la rencontre de ces deux processus ? En outre, il nous semble que l'opposition entre les différents chercheurs sur la question de l'autonomie provient aussi – et surtout ? – de la volonté d'attribuer l'autonomie à « un » individu bien déterminé et unique : soit le virus, soit la cellule. Mais ne faudrait-il pas plutôt concevoir ici que l'autonomie est réalisée collectivement, *à la fois par le virus et par la cellule ?*

Les deux hypothèses que nous avons examinées laissent ainsi de côté un aspect central – et une difficulté qui nécessite d'être analysée – des débats sur l'autonomie en biologie, aspect qui joue selon nous un rôle important dans les débats sur la nature vivante ou d'organisme des virus (voir les travaux de Dupré et O'Malley (2009) que nous évoquerons ensuite ; Pradeu 2016c). Nous pensons en effet, et c'est là notre troisième et dernière hypothèse, que (3) *l'autonomie en biologie peut être pensée comme rattachée à un sujet unique individuel dont elle est une propriété mais elle peut aussi être pensée comme étant réalisée collectivement, par la coopération de plusieurs entités : dans ce cas, l'autonomie est rattachée à un ensemble d'entités (ensemble que*

l'on peut délimiter ensuite comme étant un nouvel individu), et elle est donc collective avant d'être individuelle (plutôt qu'individuelle). Ainsi, les désaccords sur l'autonomie des virus viendrait aussi du fait que la plupart des chercheurs conçoivent l'autonomie comme étant strictement individuelle, et non comme étant collective.

Pour examiner cette hypothèse et le poids des conceptions *individuelle* et *collective* de l'autonomie dans les débats sur la nature vivante et d'organisme des virus, nous avons choisi d'examiner la manière dont le biologiste et historien de la biologie Michel Morange, chercheur à l'Université Paris 6 et à l'ENS Ulm (Centre Cavallès), définit la vie et se positionne en conséquence sur la question de la nature vivante ou non vivante des virus. En effet, et c'est là ce qui nous intéresse, Morange a développé, à quelques années d'intervalle, les deux conceptions de l'autonomie dont nous venons de parler (Morange 2002, Morange 2011).

Dans un article écrit en 2002, après avoir noté que l'importance de la question « qu'est-ce que la vie ? », tout comme les réponses apportées à cette question, variaient de manière significative selon l'époque, Morange se propose de concilier deux approches que l'on oppose souvent, et qui sont justement l'approche nucléocentrique, insistant sur la réplication imparfaite et l'évolution, et l'approche cytoplasmique, insistant sur la compartimentation et le métabolisme. Morange estime nécessaire d'accorder une importance égale, au sein d'une définition de la vie, à ces propriétés et refuse d'accorder au métabolisme ou à la réplication la priorité. Voici, et c'est là ce qui nous intéresse ici, comme Morange justifie ce refus, justification qui nous semble être sous-tendue par une certaine conception de l'autonomie du vivant.

Aucune de ces qualités [réplication imparfaite, complexité, organisation] n'est première. La vie n'est pas apparue avec la première molécule auto-répliquative. A l'opposé, la vie n'a pas dû attendre l'apparition de cellules pleinement fonctionnelles à l'état isolé telles que nous les connaissons aujourd'hui. La vie est apparue entre les deux, insensiblement, dans la soupe prébiotique, lorsque les processus d'auto-réplication et d'isolement par organisation ont été suffisants. *La*

vie a donc été partagée avant d'être individuelle. (Morange 2002, p. 21, je souligne)

La perspective développée ici insiste sur la réalisation collective des propriétés que l'on associe à la vie, notamment lorsqu'il s'agit de la vie primitive. Ainsi, l'autonomie propre au vivant est comprise comme étant *d'abord* et peut-être fondamentalement collective. Cette perspective sur la vie nous semble très proche de la perspective que nous avons appelée « écologique » (voir chapitre 3), développée notamment par Burnet.⁵² Dans cette perspective, la vie est avant tout un phénomène collectif construit sur la *dépendance* des entités les unes envers les autres. Nous avons distingué cette perspective d'une perspective plus fonctionnelle sur le vivant, insistant sur l'*indépendance* d'un tout fonctionnel par rapport à son environnement. La conception de l'autonomie développée ici est donc résolument plus proche de la perspective écologique.

De cette conception de la vie et de l'autonomie du vivant comme des réalisations collectives découle une certaine manière de répondre à la question « les virus sont-ils vivants ? »

Certains biologistes considèrent qu'ils sont à la fois vivants et non vivants ou, plus exactement, qu'ils sont successivement vivants lorsqu'ils se multiplient à l'intérieur d'un organisme vivant, et non vivants lorsqu'ils attendent, inertes, leur prochaine victime. Ils ne sont guère en cela différents de cette soupe prébiotique dont le caractère vivant était fluctuant, en pointillés. Ne pas exclure les virus du champ du vivant a l'avantage de mieux intégrer les phénomènes de transferts horizontaux de gènes dans l'histoire de la vie (Woese 1998), phénomène dont les virus ont sans doute été les principaux acteurs. Si les virus n'étaient pas vivants, au moins de temps en temps, comment expliquer qu'ils aient pris une part si active aux premiers pas de la vie ? La formation d'êtres vivants pleinement

⁵² D'ailleurs, Morange rattache également cette vision collective de la vie à l'écologie. « La vision de la vie comme un processus global est aussi celle des spécialistes en écologie, qui raisonnent en terme de biomasse pour savoir si un système vivant est possible ou pas, et non en termes d'individus » (Morange 2002, p. 21, note 38).

autonomes n'est qu'une étape relativement tardive du processus de vitalisation.

(Morange 2002, pp. 21-22)

On peut faire deux remarques ici. D'une part, Morange considère qu'il est utile de considérer que les virus sont parfois vivants afin de mieux prendre en compte leur impact dans l'évolution. On retrouve ici les débats précédemment évoqués sur 1) la nécessité ou non de considérer les virus comme « vivants » pour reconnaître pleinement leurs rôles dans l'évolution ; et 2) la question des transferts latéraux de gènes, et notamment de leur sens (voir 6.3). D'autre part, et c'est ce qui nous intéresse ici, Morange ne voit aucune contradiction à considérer que les virus peuvent être parfois vivants et parfois ne pas l'être, et surtout il admet que l'autonomie *individuelle* de *l'être vivant* est probablement tardive par rapport à la réalisation collective des propriétés *du vivant* – donc par rapport à une autonomie *collective*. En d'autres termes, « être vivant *collectivement* » est un processus qui a dû apparaître avant « un être vivant ».

La conception développée dans un chapitre écrit en 2011 témoigne d'un changement important dans la pensée de Michel Morange, ce qui nous permet de rappeler ce que nous avons souligné au début de ce chapitre. Une controverse scientifique est un objet aux limites floues non seulement parce que les questions évoluent, mais surtout parce que les chercheurs peuvent réviser ou modifier leur position en fonction des arguments qui sont confrontés et de l'importance qui peut être donnée à une approche plutôt qu'à une autre. En 2011 donc, Morange répond ainsi à la question « les virus sont-ils vivants ? » :

Je considère avec d'autres que malgré leur importance, les virus restent des parasites stricts [Moreira et López-García 2009]. Il n'y a pas de symétrie entre une *virocell* [cellule virale] et une *ribocell* [cellule traditionnelle]. La première a besoin de la seconde : l'inverse n'est pas vrai. Considérer les virus comme vivants crée beaucoup de confusion inutile. Rien dans la définition de la vie ou dans la nature non vivante des virus n'a besoin d'être changé pour reconnaître l'importance que les virus ont eu dans l'évolution des organismes ? (Morange 2011, p. 11)

Une telle position montre d'une part que Morange a décidé, pour diverses raisons (Morange 2011 ; Moreira et López-García 2009) de dissocier la question de la nature vivante ou non vivante des virus de celle de leurs rôles dans l'évolution. D'autre part, cela montre que l'argument de la dépendance des virus envers les cellules a davantage de poids pour l'auteur désormais, et surtout que Morange a décidé de privilégier une perspective où l'autonomie est pensée comme fonctionnelle et comme individuelle. L'autonomie est celle de la cellule qui existe comme un tout fonctionnel donc individuel, pas du virus qui dépend de la cellule et donc ne fonctionne pas comme un tout : le virus n'en est qu'un « parasite strict ».

Deux conceptions de l'autonomie peuvent ainsi être distinguées, l'une étant essentiellement le résultat de la relative indépendance d'un système ou individu, l'autre étant à l'inverse le résultat de la coopération, et donc de la dépendance, de plusieurs entités. Ces deux conceptions peuvent à première vue apparaître comme les deux faces d'une même réalité. Après tout, l'indépendance d'un tout est permise par la dépendance des parties, donc l'autonomie peut être vue soit comme la réalisation collective des parties soit comme l'indépendance du tout.

Cependant, ces deux conceptions nous semblent loin d'être équivalentes et interchangeables sur au moins un point. Dans le premier cas, l'autonomie est une propriété d'un sujet individuel dont on souligne l'isolement et l'indépendance, alors que dans le second cas, l'autonomie est une propriété collective, celle de plusieurs entités associées, plus ou moins durablement. Donc non seulement on ne souligne pas spécialement ici l'indépendance de la collectivité, mais surtout l'individu est toujours « second » : il est le résultat d'une association et non l'élément premier et indivisible. C'est l'association entre diverses entités qui permet d'« individuer » un système. L'analyse biologique, dans cette perspective, commence ainsi toujours par l'étude des associations biologiques, et non par l'étude d'un individu isolé.

L'enjeu ici n'est pas de déterminer quelle autonomie (collective ou individuelle ; fonctionnelle ou informationnelle) est « la bonne » pour penser les phénomènes biologiques. L'autonomie du vivant peut être réalisée de manière individuelle

(autonomie d' « un » être vivant) ou collective (autonomie « du » vivant). Cependant, nous sommes d'accord avec l'argumentation développée par Morange en 2002 et aussi avec les philosophes de la biologie John Dupré et Maureen O'Malley (2009) pour affirmer qu'il est utile de souligner que la vie – et donc l'autonomie du vivant – est sans doute d'abord et fondamentalement un processus collectif.

Dans leur article écrit en 2009, John Dupré et Maureen O'Malley, tous deux rattachés alors au Centre pour l'Étude des Sciences de la Vie (Egenis) de l'Université d'Exeter en Grande Bretagne, ont choisi de partir de l'étude des cas problématiques lorsqu'il s'agit de définir ce qu'est la vie et de se focaliser sur l'étude des microbes⁵³ – souvent moins étudiés que les macrobes – et en particulier sur les virus. Autrement dit, plutôt que de partir de l'étude de cas paradigmatiques de vie tels les cellules ou les organismes multicellulaires – dont le caractère vivant n'est en général pas interrogé – les auteurs prennent le contre-pied de cette démarche en partant des cas qui font problème et que l'on situe souvent à la frontière entre le vivant et le non vivant. Or leur enquête les conduit à dissocier vie et cellule, autrement dit à reconnaître qu'il est utile en biologie de ne pas limiter ce qu'on appelle « être vivant » aux seuls êtres cellulaires.

En procédant ainsi, l'un des objectifs des auteurs est, comme Morange (2002) quoique de manière différente, de résoudre la tension qui existe dans les approches de la vie entre une perspective centrée sur le métabolisme et une perspective centrée sur la réplication et l'évolution. Tout comme Morange en 2002, les auteurs insistent sur le fait que la vie n'est pas « plus » la capacité à métaboliser qu'à se répliquer ou inversement : elle est les deux. Comme l'indique le titre de leur article, les auteurs entendent montrer que la vie se situe à « l'intersection des lignées [qui se répliquent et évoluent] et du métabolisme » (Dupré & O'Malley 2009).

⁵³ Les microbes sont définis ainsi par les auteurs : « Les microbes sont un groupe d'organismes biologiquement et conceptuellement divers jusqu'aux limites de l'incohérence, mais c'est aussi le cas des macroorganismes ou macrobes qui sont une préoccupation majeure dans la plupart des perspectives sur la vie (O'Malley & Dupré 2007). La catégorie des microbes inclut au moins les protistes (les eucaryotes unicellulaires qui possèdent un noyau circonscrit par une membrane et d'autres organelles), les procaryotes (qui n'ont pas de tels compartiments mais sont hautement organisés de manière différente), et les virus » (Dupré & O'Malley 2009, p. 3).

Cet article part de certaines observations problématiques qui constitueront des arguments en faveur d'une approche de la vie comme intersection entre lignées répliquatives et métabolisme.

(1) Tout d'abord, l'étude des microbes, des virus, des plasmides, des prions, des organelles, des endosymbiotes et des symbiotes extracellulaires, puis des cellules individuelles et des organismes unicellulaires ou multicellulaires a conduit les auteurs à constater que les entités formant des lignées ne sont pas toujours les mêmes que celles qui forment des ensembles métaboliques. Plus précisément, le métabolisme leur est apparu comme une réalisation collective – effectuée par la collaboration d'entités appartenant à des lignées répliquatives et évolutives distinctes – bien plus qu'individuelle.

Par exemple, au sein d'une cellule eucaryote, le métabolisme est réalisé par des entités appartenant à des lignées évolutives différentes. Non seulement la cellule et son génome sont impliqués dans ce métabolisme, mais les organites⁵⁴, tels les plastides et les mitochondries, le sont également. Or ces organites forment bien des lignées distinctes de la lignée cellulaire. Les mitochondries par exemple, autrefois des bactéries vivant de manière libre, se reproduisent à l'intérieur des cellules de manière relativement indépendante de la reproduction cellulaire. « Les organites sont souvent considérées comme des “structures autonomes” en raison de leur stratégies héréditaires semi-indépendantes » (Dupré & O'Malley 2007, p. 5 ; Warren & Wickner 1996, p. 398 ; Nunnari & Walter 1996).

L'étude des organites, tout comme les autres entités étudiées par les auteurs, fournit donc un argument à l'appui d'une vision du métabolisme comme une

⁵⁴ Les organites sont des compartiments entourés d'une membrane et situés à l'intérieur des cellules eucaryotes (cependant, comme le notent les auteurs, le terme d'organite est de plus en plus utilisé pour désigner des compartiments à l'intérieur de cellules procaryotes (Dupré & O'Malley 2009, p. 5, note 7). Tout en décrivant les différents organites (*Ibid.*, p. 5), les auteurs précisent l'importance de leur fonction pour le métabolisme cellulaire : les organites « ont des fonctions biochimiques hautement spécialisées et communiquent entre eux pour réaliser cette division du travail [...]. Séparés du noyau, la plupart des organites sont d'abord impliqués dans la fabrication, le transport et le stockage de l'énergie » (*Ibid.*, p. 5).

réalisation collective par des entités appartenant à des lignées différentes. Il serait ainsi intéressant de concevoir la vie en insistant sur la « collaboration ».

Nous suggérons que cette tension peut être résolue de la meilleure manière en considérant la vie comme quelque chose qui émerge uniquement à l'intersection de ces deux traits : la matière est vivante lorsque des lignées sont impliquées – directement ou indirectement – dans des processus métaboliques. Mais l'observation suivante est tout aussi importante pour notre thèse et, selon nous, pour les nombreuses difficultés auxquelles ont été confrontées les tentatives de concevoir la vie : les entités qui forment des lignées ne sont pas toujours, ni même le plus souvent, les mêmes que celles qui forment des ensembles métaboliques. Nous voulons montrer que le métabolisme, les réactions biochimiques de transformation qui rendent possibles les processus vitaux, est une affaire de collaboration. La vie, affirmons-nous, est typiquement trouvée aux intersections collaboratives de nombreuses lignées, et nous suggérons même que la collaboration devrait être vue comme une caractéristique centrale de la matière vivante – une affirmation qui a également des conséquences sur la manière dont nous comprenons les origines de la vie. (Dupré & O'Malley 2009, p. 2)

L'utilité de concevoir la vie comme les auteurs le font, comme intersection entre lignées et métabolisme, tient donc d'abord au fait que cela permet de résoudre des difficultés, comme le problème de la primauté du métabolisme ou de la réplication et, ainsi que nous le verrons, comme le problème des virus. L'utilité d'une telle conception tient aussi pour les auteurs à l'impact qu'une telle conception a sur la manière de penser les origines de la vie, en insistant sur l'émergence de la vie comme un système écologique fonctionnel résultant de la collaboration d'entités formant des lignées variées. Une telle manière de concevoir les origines de la vie s'oppose aux conceptions qui privilégient la compétition (ou plutôt cela permet d'inclure les scénarios basés sur la compétition dans un cadre plus général, selon les auteurs), mais surtout cela permet de penser la transition entre l'inerte et le vivant non comme un saut abrupte mais comme un continuum (nous renvoyons pour le détail de l'argumentation aux pages 15 et 16 de l'article).

(2) Ce qui nous intéresse en particulier pour la question de la « vie » des virus est que cette conception de la vie, et notamment l'aspect collaboratif du métabolisme, conduit Dupré et O'Malley à réinterroger la pertinence de « l'autonomie » (pensée comme indépendance) pour distinguer entre ce qui est vivant et ce qui ne l'est pas, et à redéfinir l'autonomie. Cela constitue selon nous la seconde observation problématique qui a amené les auteurs à réviser leur manière de concevoir la vie.

Le critère habituel pour classer de nombreuses entités que nous étudions ici dans notre continuum comme non vivantes est l'autonomie. Cette insistance sur l'autonomie est cependant problématique puisque même les individus biologiques paradigmatiques, comme les grands animaux, dépendent d'associations symbiotiques avec de nombreux autres organismes. Ce sont ces individus composites qui constituent les ensembles métaboliques sur lesquels la sélection agit. (*Ibid.*, p. 1)

Les auteurs en viennent ainsi à redéfinir l'autonomie :

Il est tout à fait raisonnable de penser l'autonomie comme étant essentiellement réalisée dans la collaboration plutôt que dans l'indépendance pure et dure. En supposant que ce type d'autonomie est celui qui est nécessaire pour une entité vivante, notre proposition inclut par conséquent les virus non seulement comme matière vivante, mais comme des entités vivantes à part entière lorsqu'ils entrent dans des cellules et interagissent avec les capacités métaboliques de la cellule. (*Ibid.*, p. 15)

C'est ainsi parce qu'une entité vivante ne peut en général pas « vivre » à proprement parler sans la collaboration – à l'intérieur de la cellule ou en dehors d'elle – de nombreuses entités appartenant à des lignées différentes et participant au métabolisme, que les auteurs pensent l'autonomie du vivant comme collective.

Cependant, on pourrait faire l'objection que le virus infectant une cellule ne « collabore » pas avec celle-ci. C'est là l'un des points qui fait débat, car certains chercheurs ne voient dans le virus qu'un parasite (conception qui est cependant grandement remise en question par des exemples très documentés de virus

mutualistes ; Ryan 2009, Roossinck 2011, Pradeu 2016c). Cependant la conception que les auteurs développent de la collaboration inclut la compétition comme un cas particulier.

Dans cet article nous plaçons l'égoïsme [*selfishness*] dans un contexte plus large et insistons sur une perspective plus large de la vie comme entreprise collaborative. Nous ne voulons pas dire que les interprétations de l'égoïsme sont invalides mais qu'elles ne peuvent tout au plus que fournir une perspective limitée de la vie et de l'évolution. Plutôt que de réduire la coopération à l'égoïsme [ce qui est le cas dans un cadre où la vie et l'évolution sont vues avant tout comme la compétition entre individus égoïstes car la coopération n'est alors que secondaire et problématique], nous suggérons que l'égoïsme et la coopération pourraient être mieux compris dans le cadre de la collaboration. Par collaboration, nous voulons dire les interactions entre des composants d'un système qui mènent à différents degrés de stabilité, de maintien et de transformation du système. Tout comme dans les collaborations scientifiques, des intérêts fortement égoïstes peuvent être impliqués dans de telles interactions (Hull 1988) mais ces activités égoïstes ne peuvent se réaliser que dans un contexte collaboratif. (*Ibid.*, p. 2)

Les auteurs distinguent ici la « collaboration » de la « coopération ». La coopération désigne l'inverse de la compétition, soit le fait que deux ou plusieurs entités interagissent dans leur propre intérêt mais aussi dans l'intérêt du collectif. La « collaboration » désigne pour les auteurs quelque chose de plus large, qui inclut la coopération comme un cas particulier, mais aussi la compétition. Elle est définie comme « les interactions entre des composants d'un système qui mènent à différents degrés de stabilité, de maintien et de transformation du système ». Autrement dit, la collaboration se rapproche d'un terme plutôt « neutre », n'impliquant *a priori* ni « égoïsme » ni « altruisme » mais simplement une interdépendance de plusieurs entités formant un système : et des interactions entre les entités dépend la stabilité et la transformation du système. Plus précisément, la collaboration inclut l'égoïsme et l'altruisme, comme elle peut inclure la rencontre entre intérêts individuels et intérêts collectifs.

La collaboration cependant peut également impliquer la « simple » coïncidence d'intérêts individuels, et il est souvent dans l'intérêt de tout individu de collaborer – dans une certaine mesure. La collaboration de ce point de vue couvre toute une rangée de processus interactifs qui peuvent inclure à la fois des activités coopératives et compétitives. À l'une des extrémités de ce continuum, les buts des participants peuvent être complètement alignés, alors qu'à l'autre extrémité du continuum, les relations peuvent être grandement ou totalement hostiles. (*Ibid.*, pp. 2-3)

Concevoir la vie comme étant essentiellement fondée sur la collaboration, c'est donc souligner l'interdépendance dans le monde vivant, interdépendance faite à la fois de compétition et de coopération. Pour prendre l'exemple des virus, on peut souligner qu'au-delà de la « compétition » des virus avec les cellules, ceux-ci contribuent à l'évolution cellulaire, pas seulement parce que les virus représentent une pression de sélection, mais aussi par le biais du transfert horizontal de gène, par la transduction ou par l'endogénéisation, soit l'intégration de génomes ou gènes viraux dans les cellules de lignée germinale. En outre, les virus mutualistes (qui peuvent être aussi parfois parasites) peuvent contribuer au développement de l'hôte, à sa protection ou encore à sa capacité à envahir un nouvel environnement (voir par exemple Pradeu 2016c).

L'un des corollaires de cette approche de la vie comme collaboration de diverses lignées en vue de la réalisation du métabolisme est qu'il n'y a pas forcément identité entre organisme et entité vivante ou individu biologique. En effet, dans le cas d'une infection virale, la cellule est l'organisme, mais l'individu vivant est, dans le cas d'une infection réussie, l'ensemble métabolique résultant de la rencontre entre différentes lignées (virale, organite, cellulaire).

C'est en raison d'une telle perspective de la vie fondée sur une autonomie pensée comme collective ou « collaborative », que les auteurs considèrent que les virus sont non seulement de la « matière vivante », mais des « entités vivantes à part entière ». Dès lors qu'il y a interaction entre lignées répliquatives et métabolisme, il n'y a pas de raison de refuser à une entité le statut d'individu vivant. En partant de cette approche de la vie comme collaboration, les virus sont donc inertes hors d'une cellule, mais

vivants lorsqu'ils infectent une cellule car il y a rencontre entre lignée et métabolisme. La rencontre entre la cellule et le virus ne fait pas apparaître un nouvel organisme (la « cellule virale »), car un organisme est en général défini comme un tout fonctionnel relativement indépendant et résultant de l'interdépendance de ses parties. Mais cette rencontre fait bien apparaître un nouvel individu vivant.

Les avantages de la perspective collaborative de la vie, comme intersection entre lignée et métabolisme, dépassent la seule résolution de cas problématiques comme celui des virus. Comme le soulignent les auteurs à la fin de leur article, penser la vie comme collaborative permettrait non seulement d'analyser autrement les origines de la vie – non comme l'émergence d'« une » entité (capable de métabolisme ou de réplication) mais comme l'émergence d'une communauté ou d'un « système fonctionnel écologique » (Dupré & O'Malley 2009, pp. 15-16). Mais cela permettrait également de repenser les interactions écologiques et les écosystèmes.

L'écologie nous offre des scénarios de collaboration au moins aussi convaincants que ceux qui soulignent la compétition, et ces premiers scénarios augmentent rapidement notre compréhension des mondes macrobien et microbien [...]. Concevoir la vie comme le résultat de l'intersection de matière formant des lignées, collaborant métaboliquement et organisée au sein de différents niveaux interagissant, permet une transition progressive de la matière vivante la plus ancienne aux exemples typiques de vie et, au-delà, jusqu'aux écosystèmes contemporains. Une conception générale comme la nôtre n'est pas, et n'a pas besoin d'être, définitionnelle. Elle est en revanche suffisante pour intégrer ce que l'on connaît au sujet d'une variété toujours plus étonnante d'entités biologiques et leurs histoires évolutives, et pour réorienter les approches de la vie autour d'une interprétation biologiquement réaliste de la collaboration. (Dupré & O'Malley 2009, p. 16)

La perspective des auteurs, qu'ils disent eux-mêmes être moins une définition qu'une approche ou une perspective, peut donc résolument être qualifiée d'écologique, en ce qu'elle fait de l'interdépendance un trait essentiel du vivant. Une telle perspective écologique nous semble rendre compte de l'importance des

interactions dans le monde vivant, en évitant peut-être une conception trop centrée sur un vivant, certes paradigmatique : la cellule. Et elle permet en outre d'inclure les virus comme des entités vivantes mais sans avoir besoin d'attribuer à ceux-ci une « autonomie » conçue comme d'abord individuelle : l'autonomie est avant tout une réalisation collective.

Nous avons voulu déterminer les causes et sources des désaccords sur les questions « les virus sont-ils vivants ? » et « les virus sont-ils des organismes vivants ? » (deux questions qui ne sont pas toujours distinguées). En étudiant les argumentations précises de différents chercheurs, nous avons montré l'influence relative que pouvaient avoir les différents intérêts de recherche d'un chercheur sur la position qu'il ou elle adopte face à la « nature » des virus. En particulier, nous avons essayé de faire le lien entre les réponses apportées à ces questions et d'autres hypothèses soutenues par les chercheurs, telles l'hypothèse d'une origine cellulaire des virus pour Bandea ou encore l'hypothèse d'une origine de la vie centrée sur le métabolisme et la compartimentation pour Moreira et López-García. Mais cette étude nous a également conduit à un résultat important. Les désaccords ne sauraient être entièrement expliqués par les différences dans les définitions de « vie » et d'« organisme » adoptées par les chercheurs. Nous avons ainsi souligné l'importance des débats sur la définition du virus intracellulaire, et sur la notion d'individu en biologie. Mais plus encore, nous avons mis en évidence différentes manières de concevoir l'autonomie en biologie, celle-ci pouvant être comprise comme indépendance, ou comme expression de l'information virale et production de virions (dans ce cas, l'autonomie est conçue dans le cadre d'une perspective de la vie centrée sur la réplication, l'information génétique et l'évolution), ou encore comme individuelle ou collective.

Il semble cependant important de souligner que ces différentes manières de concevoir l'autonomie ne permettent pas à elles seules de rendre compte systématiquement de la prise de position des chercheurs. Certes, les chercheurs qui défendent explicitement une conception écologique ou collective de l'autonomie

semblent inévitablement conclure qu'il est possible de considérer les virus comme vivants. (Morange 2002, Dupré & O'Malley 2009, Pradeu 2016c). Cependant, si le fait de considérer l'autonomie comme étant celle d'un individu conduit parfois les chercheurs à refuser aux virus le statut d'êtres vivants (Moreira & López-García 2009, van Regenmortel 2010), cela n'empêche pas d'autres chercheurs de considérer les virus comme vivants. En effet, Bandea par exemple considère les virus comme autonomes car ils se comportent comme des individus vivants, organismes se perpétuant phylogénétiquement – une conception génétique et informationnelle sous-tend ici la notion d'individu, et non une conception métabolique comme c'est le cas pour Moreira et López-García. Forterre défend pour sa part une autonomie des virus pensée à la fois en référence à la réplication et au métabolisme, car il fait des virus des « cellules virales » : ici, l'individu vivant est pensé comme cellulaire.

Il reste que si l'on adopte une conception de la vie qui souligne l'absence d'indépendance absolue et la nécessité de relations d'interdépendance, il est difficile de maintenir que les virus ne sont pas vivants, qu'ils ne participent pas de cette interdépendance constitutive du monde vivant.

6.3. PLACE ET ROLES DES VIRUS DANS LES ORIGINES ET L'ÉVOLUTION DU VIVANT : LE PROBLÈME DE L'INTÉGRATION DES VIRUS A L'HISTOIRE ÉVOLUTIVE DU (RESTE DU) MONDE VIVANT

Après avoir analysé la controverse actuelle sur la place des virus dans le monde vivant à partir de questions concernant la nature *vivante* ou la nature d'*organisme vivant* des virus, nous prenons ici un autre point d'entrée pour comprendre cette controverse, à savoir les autres questions soulevées au sein de celle-ci.

- Comment (et faut-il) intégrer les virus dans les représentations de l'histoire évolutive des (autres) êtres vivants ? En particulier, les virus ont-ils une place au sein de l'arbre du vivant ?
- Les virus ont-ils joué un rôle dans les origines de la vie ? Nous examinerons ici quels rôles les virus se voient ou non attribués dans certains scénarios retraçant les origines de la vie, et quelles sont les raisons qui conduisent les chercheurs à attribuer ou non de tels rôles aux virus. En particulier, nous examinerons la difficulté d'attribuer un rôle phylogénétique aux virus dans les origines de la vie (où les virus auraient précédé les cellules) étant donné la dépendance stricte des virus envers les cellules : n'est-il pas contradictoire de penser une émergence des virus avant les cellules s'ils dépendent strictement d'elles ?

6.3.1. Le problème de l'intégration des virus dans les représentations de l'histoire évolutive du vivant : définition et extension du concept d'« arbre du vivant »

Dans les sections précédentes (6.1.2 et 6.2.2), on a déjà vu comment certains chercheurs prenaient position sur la question de l'intégration des virus à l'arbre du vivant. Certains chercheurs incluent les virus dans cet arbre sur la base du fait que les virus appartiennent à « l'histoire de la vie décrite comme “arbre de la vie” » (Navas-Castillo 2009) ou encore sur la base du fait que les virus évoluent (sont soumis comme

tous les organismes à l'action de la sélection naturelle) et qu'ils possèdent des acides nucléiques associés à des protéines (Hedge et al. 2009), ou sur la base de leurs origines cellulaires (Banda 2009a). Cependant, comme nous l'avons vu, les virus sont parfois intégrés à l'arbre du vivant sans que cette intégration se fasse de manière « conventionnelle » (c'est-à-dire sur la base de reconstructions phylogénétiques à partir de gènes hérités d'un ancêtre commun) (Banda 2009a). Nous verrons en outre dans cette section que certains chercheurs incluent les virus dans l'histoire évolutive du vivant sans forcément les intégrer à « l'arbre du vivant » (par exemple Koonin et al. 2009).

Mais d'autres chercheurs excluent clairement les virus de cet arbre en raison notamment de l'absence de gènes 1) communs à tous les virus, et 2) communs aux virus et aux organismes cellulaires appartenant aux trois domaines du vivant (Moreira & López-García 2009). Cet examen rapide nous avait permis de montrer que les chercheurs ne mettaient pas exactement le même sens derrière l'expression « arbre du vivant ». Est-il une représentation générale de l'histoire évolutive de la vie reconstruite essentiellement à partir d'hypothèses sur la vie et ses origines, et sur les relations évolutives observées ? Ou est-il, en un sens plus restreint, une construction méthodologique précisément définie qui part essentiellement d'analyses phylogénétiques de gènes communs aux organismes que l'on veut classer au sein de cet arbre ?

Inclure ou exclure les virus de l'arbre du vivant serait donc avant tout fonction de la manière dont on définit ce qu'est l'arbre du vivant. Mais nous montrerons dans cette section que les désaccords proviennent également d'autres facteurs, notamment de la manière dont sont sélectionnées, traitées et interprétées les données de la génomique et de la postgénomique, ou encore d'une certaine remise en cause du concept de virus et de la frontière entre cellule et virus à partir de l'étude des virus géants.

Les débats sur l'inclusion des virus dans l'arbre du vivant, mais aussi plus généralement comme nous le verrons dans les classifications évolutives du vivant autres que l'arbre du vivant, prennent en réalité place dans le contexte plus large

d'une remise en question de l'arbre du vivant, en particulier dans le cadre de la microbiologie évolutionnaire. Avant d'examiner les débats portant spécifiquement sur les virus, nous examinons ce contexte général de « crise » du modèle de l'arbre du vivant face à la microbiologie.

6.3.1.1. La systématique microbienne à l'épreuve de la postgénomique : un « changement de paradigme » en microbiologie évolutionnaire ?

La systématique microbienne ou classification des microbes⁵⁵, c'est-à-dire des microorganismes eucaryotes – appelés « protistes » (*Protista*) – et des microorganismes procaryotes (*Monera*) a connu au cours de sa longue histoire de nombreuses difficultés (Woese et al. 1990, Sapp 2005, Dagan & Martin 2006, Sommerlund 2006, Bapteste & Boucher 2008, Bapteste et al. 2009, Dagan & Martin 2009, Gribaldo & Brochier 2009, Koonin 2009a, Bapteste & Burian 2010, Ereshefsky 2010, Brochier-Armanet & Gribaldo 2012, Gao & Gupta 2012, Bapteste & Dupré 2013, Morgan 2016, Grote 2017 ; voir également le chapitre 5 de cette thèse).

Pour bien comprendre le contexte au sein duquel l'intégration des virus aux représentations de l'histoire évolutive du vivant est questionnée, c'est-à-dire les débats sur l'applicabilité du modèle de l'arbre du vivant aux microbes et en particulier aux procaryotes, nous nous appuyons ici essentiellement sur un article de deux chercheuses, Céline Brochier-Armanet, rattachée au Laboratoire « Biométrie et Biologie Evolutive » (Equipe Bioinformatique, Phylogénie et Génomique évolutive) de l'Université Claude Bernard Lyon 1 et du CNRS, et Simonetta Gribaldo, qui dirige le Laboratoire de Biologie Evolutive de la Cellule Microbienne du Département de Microbiologie de l'Institut Pasteur (Brochier-Armanet & Gribaldo 2012). Bien sûr, cette

⁵⁵ Le terme « microbe » ne recouvre pas toujours exactement les mêmes entités : lorsqu'on parle de « systématique microbienne », on n'inclut généralement que les microbes cellulaires (procaryotes et eucaryotes), laissant de côté les virus notamment. Mais nous avons vu que le terme microbe inclut parfois les virus (Dupré & O'Malley 2009, voir la section 6.2.3), et il inclut parfois également tous les autres éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons, rétrotransposons, etc.) (Bapteste 2014).

présentation des débats concernant la systématique microbienne et la microbiologie évolutionnaire n'est ni exhaustive ni la seule possible (voir aussi O'Malley & Boucher 2005, Doolittle & Baptiste 2007, Koonin 2009a par exemple). Les raisons de ce choix sont essentiellement la clarté et la simplicité avec lesquelles les auteures présentent la mise à l'épreuve du modèle de l'arbre du vivant dans la systématique microbienne. Mais ces auteures ont leur propre point de vue – comme nous le verrons, elles défendent la pertinence de l'application du modèle de l'arbre du vivant aux microbes et en particulier aux procaryotes – et nous essaierons de contraster cette présentation historique en faisant parfois référence à d'autres chercheurs, dont les positions diffèrent sensiblement de celle défendue ici par Brochier-Armanet et Gribaldo.

Avant les années 1970, classer phylogénétiquement les procaryotes était particulièrement difficile car ceux-ci ne possèdent pas autant de caractères cellulaires et structuraux distinctifs que les protistes, caractères qui permettaient la délimitation de taxons chez ces derniers.

En effet, le faible nombre de caractères morphologiques, structuraux et physiologiques [chez les procaryotes] constitue un obstacle majeur à l'établissement d'une systématique phylogénétique et conduit à de multiples classifications plus ou moins contradictoires selon les caractères utilisés. (Brochier-Armanet & Gribaldo 2012, p. 49)

Si le développement dans le second 20^e siècle des outils de typage des bactéries a permis, tout comme les progrès de l'informatique, d'améliorer la connaissance des procaryotes et de résoudre certaines relations de parenté entre eux, c'est surtout l'utilisation d'une molécule d'acide nucléique à la fin des années 1970 qui a permis de construire précisément la phylogénie des procaryotes. Par là-même, l'arbre du vivant compris comme classification naturelle représentant les relations évolutives entre *tous* les organismes vivants, pouvait prendre une forme plus précise.⁵⁶

⁵⁶ Doolittle et Baptiste, qui reconstruisent autrement l'histoire des débats sur l'arbre du vivant et son application aux procaryotes, insistent sur le fait que l'arbre de la vie était vu par Darwin et par de nombreux biologistes comme une classification véritablement naturelle (et pas seulement heuristique), et que l'on supposait généralement qu'il était possible d'étendre la structure de l'arbre, structure

La molécule d'acide nucléique choisie par Carl Woese et George Fox, tous deux chercheurs au Département de Génétique et de Développement de l'Université de l'Illinois à la fin des années 1970, est l'ARN de la petite sous-unité du ribosome (ARNr SSU), soit de l'ARN ribosomal (Woese et Fox 1977).⁵⁷ Woese et Fox montrent dans leur article « qu'il est possible d'estimer les distances évolutives entre organismes en comparant les profils de digestion des ARN de la petite sous-unité du ribosome » (Brochier-Armanet & Gribaldo 2012, p. 50). Selon Brochier-Armanet et Gribaldo, les travaux de Woese et Fox marquent

le début de l'âge d'or de la systématique microbienne car ils ouvrent l'accès à des caractères pouvant être utilisés de manière objective pour comparer les microorganismes entre eux, et donc pour déterminer leurs relations de parenté.

(*Ibid.*, p. 50)

Mais ces travaux, et plus largement le fait de fonder les analyses phylogénétiques sur l'ARNr SSU, ont des conséquences qui dépassent la systématique microbienne. Comme le montrent encore Brochier-Armanet et Gribaldo, ces travaux bouleversent non seulement la conception que les biologistes se faisaient du monde microbien, dont l'énorme diversité génétique fait comprendre qu'il constitue « l'essentiel de la biodiversité » (Brochier-Armanet & Gribaldo 2012, p. 50)⁵⁸, mais aussi plus largement la manière de concevoir le monde vivant et de se le représenter. Notamment, les premières phylogénies universelles reconstruites à la fin des années 1970 conduisent à substituer aux deux divisions jusque-là admises comme constitutives du monde

hiérarchique d'embranchements divergents aux procaryotes et aux microbes en général. Or c'est précisément cette présupposition qui a été ensuite remise en question, et qui fait encore aujourd'hui l'objet de discussions (Doolittle & Baptiste 2007).

⁵⁷ Brochier-Armanet et Gribaldo résument ainsi les raisons essentielles ayant poussé Woese et Fox à choisir l'ARNr SSU, choix que les auteures qualifient « d'une grande lucidité ». « En effet, cette molécule possède deux qualités primordiales. D'une part, elle est présente chez tous les organismes cellulaires, ce qui rend possible leur comparaison quel que soit leur degré d'apparement, et donc la reconstruction de phylogénies universelles. D'autre part, elle évolue globalement lentement mais possède aussi des régions évoluant relativement vite, ce qui permet des comparaisons entre organismes distants mais également entre organismes proches » (Brochier-Armanet & Gribaldo 2012, p. 50).

⁵⁸ Les travaux sur la systématique microbienne ont, comme le notent Brochier-Armanet et Gribaldo, dépassé le seul champ de la taxinomie, en conduisant à l'émergence de champs disciplinaires nouveaux, notamment l'écologie microbienne qui cherche à rendre compte de cette diversité microbienne et en particulier des procaryotes non cultivables découverts par l'approche métagénomique (Brochier-Armanet & Gribaldo 2012, p. 50).

vivant – les eucaryotes et les procaryotes – une représentation du monde vivant comme étant constitué non plus de deux mais de trois domaines cellulaires, les procaryotes étant scindés en deux domaines : les bactéries et les archées. On peut noter que les virus ne figurent pas dans cette division en trois domaines, tout comme ils ne figuraient pas dans la division en deux domaines qui la précédait. Mais il devient encore plus délicat d'inclure les virus dans l'arbre du vivant ainsi reconstitué autour de trois domaines cellulaires, car les phylogénies sont basées sur l'utilisation de l'ARN ribosomal : or les virus ne possèdent pas de ribosomes.

Mais avant de revenir au cas des virus, il est essentiel de montrer comment, des phylogénies construites sur la base de l'ARNr SSU dès la fin des années 1970, on en est arrivé à une situation de crise des fondements de la systématique microbienne dès la fin des années 1990. L'ARNr SSU a certes permis de résoudre de nombreuses relations de parenté entre taxons, mais des incertitudes ont subsisté au niveau des nœuds correspondant à des événements de spéciation anciens ou, à l'inverse, récents.

Il aurait été utopique de croire qu'un gène ait pu garder à lui seul la trace de tous les événements de spéciation qui ont mené à la diversité des êtres vivants actuels. Il est donc apparu important d'utiliser d'autres marqueurs (ou ensembles de marqueurs) phylogénétiques pour résoudre finement des zones spécifiques de la phylogénie des procaryotes et clarifier certains clades. (Brochier-Armanet & Gribaldo 2012, p. 51)

Les projets de séquençage de génomes complets, se multipliant à la fin des années 1990, étaient accompagnés de l'espoir de trouver de tels marqueurs. Cependant, la génomique comparée – soit la comparaison des différents génomes séquencés – a conduit à reconnaître que les génomes étaient « beaucoup plus plastiques et dynamiques que prévu » (*Ibid.*, p. 51). Autrement dit, les gènes avaient souvent des « histoires évolutives complexes ». Loin d'être systématiquement transmis verticalement lors de divisions cellulaires notamment, les gènes pouvaient avoir été

dupliqués⁵⁹, avoir subi des recombinaisons⁶⁰ ou encore avoir été transmis de manière horizontale.⁶¹ Ce dernier processus, le transfert « horizontal » ou « latéral »⁶² de gènes (THG ou TLG), recouvre en réalité toute une rangée de processus génétiques différents. Plus précisément, il désigne « à la fois le processus et la réussite du transfert de matériel génétique d'un organisme à un autre par conjugaison, transduction, transformation ou transport de vésicule membranaire » (O'Malley & Boucher 2005, p. 188 ; sur l'impact du TLG, son historique, sa détection, voir ce même article et les travaux qui y sont cités).⁶³

Comme nous le verrons, la question est de savoir si l'importance du transfert horizontal de gènes (THG) entre différentes espèces de microbes (en particulier les

⁵⁹ La duplication consiste comme son nom l'indique dans le doublement du matériel génétique : il s'agit d'une mutation génétique par laquelle un gène, ou une suite de nucléotides (ou encore une large portion de chromosome dans certains cas) est reproduit(e) à l'identique. Cette copie permet l'évolution du génome notamment parce qu'elle n'est pas en général soumise aux mêmes pressions de sélection que l'original : la copie peut donc plus facilement être modifiée sans que cela crée de conséquences nuisibles à l'organisme (empêchant sa survie ou sa reproduction notamment).

⁶⁰ La recombinaison désigne de manière générale un échange d'information génétique entre deux génomes différents. Ce processus, universel et fondamental à la diversité génétique des espèces, se manifeste par différents mécanismes chez les eucaryotes (brassage inter- et intra-chromosomique notamment), chez les procaryotes, en particulier les bactéries (conjugaison bactérienne, transformation, transduction), ou encore chez les virus.

⁶¹ Les auteures soulignent que ces différents événements « se produisent à des fréquences diverses selon les gènes et les organismes considérés, et si les duplications et les recombinaisons ont joué un rôle important dans l'évolution des génomes eucaryotes, il est maintenant communément admis que les transferts horizontaux de gènes (THG) représentent une force évolutive majeure chez les procaryotes » (Brochier-Armanet & Gribaldo 2012, p. 51).

⁶² Le terme « latéral », parfois employé comme strict équivalent et synonyme de « horizontal », se voit parfois chargé d'un autre sens. Mentionnant une communication personnelle de Ford Doolittle, O'Malley et Boucher soulignent que parler de transfert « latéral » de gènes est un moyen pour Doolittle de revendiquer une vision plus radicale du transfert de gène. Alors que l'emploi de l'expression « transfert *horizontal* de gènes » ne remettrait pas en question l'application du modèle de l'arbre du vivant aux microbes ou l'existence d'une phylogénie des microbes et incorporerait le transfert génétique « au sein de l'ancien paradigme » [de l'arbre du vivant], l'emploi de l'expression « transfert *latéral* de gènes » serait une façon de remettre en cause la possibilité de reconstruire et représenter l'évolution des microbes par le modèle de l'arbre (O'Malley & Boucher 2005, p. 188, note 12). On peut cependant noter que des chercheurs remettant fortement en question le concept d'arbre du vivant utilisent néanmoins l'expression « transfert *horizontal* de gènes » (par exemple Koonin 2009a).

⁶³ Je reprends ici les définitions données par O'Malley et Boucher dans leur article. « La conjugaison est le transfert d'ADN impliquant un contact de cellule à cellule entre les organismes et un élément génétique mobile (un plasmide de conjugaison ou un transposon) ; la transduction est le déplacement d'ADN d'un organisme à un autre par des bactériophages ; la transformation consiste dans le prélèvement direct d'ADN environnemental libre par un organisme et son intégration à son génome [...]. Le transport de vésicule membranaire, qui n'est généralement pas listé comme un mécanisme méritant sa propre catégorie, est le transfert d'ADN à une cellule par le biais d'une vésicule relâchée par la membrane d'une autre cellule » (O'Malley & Dupré 2005, p. 188, note 15).

procaryotes) est compatible avec le maintien du modèle de l'arbre fondé sur l'hérédité du matériel génétique à partir d'un ancêtre commun (transfert « vertical » de gènes, qu'il s'agisse de la reproduction clonale des procaryotes ou de la reproduction sexuée des eucaryotes pluricellulaires), ou si au contraire l'importance du transfert latéral de gènes (TLG) rend peu pertinent voire inapplicable le modèle de l'arbre, en particulier à l'évolution des procaryotes, autrement dit si le TLG constitue « une violation d'un principe darwinien d'hérédité intra-spécifique et de son expression dans des généalogies claires de lignées » (O'Malley & Boucher 2005, p. 188).

Étant donné les divers mécanismes, dont le HGT, qui contribuent à l'aspect plastique et dynamique des génomes, et à leurs histoires évolutives complexes, le problème est le suivant : comment trouver des marqueurs des événements de spéciation non encore résolus si la plupart des gènes n'ont pas « simplement » été transmis verticalement au cours des différentes générations cellulaires, mais ont été déplacés, dupliqués, modifiés ? De telles histoires évolutives complexes ne brouillent-elles pas les pistes pour reconstruire les phylogénies des organismes, et en particulier des microorganismes procaryotes ?

Le transfert horizontal de gènes (THG) est, dans le cadre de l'évolution des procaryotes qui nous intéresse ici, particulièrement problématique. En effet, d'abord considéré comme étant « restreint aux gènes codant pour des traits adaptatifs, permettant un gain de *fitness* immédiat », le THG s'est révélé très répandu, les analyses de génomique comparée suggérant que « la grande majorité des gènes avaient pu subir des THG au cours de leur histoire » (Brochier-Armanet & Gribaldo 2012, p. 51). La reconnaissance de l'existence mais surtout de l'importance du THG chez les procaryotes conduit ainsi à la question suivante : l'importance du THG empêche-t-elle de reconstruire la phylogénie des procaryotes ? On pourrait même aller plus loin et se demander s'il existe une phylogénie des procaryotes, étant donné une telle plasticité des génomes procaryotes : cela fait-il disparaître la généalogie de ces organismes cellulaires, pour leur substituer une évolution davantage « horizontale » que verticale ?

L'importance du THG est parfois pris comme un argument en faveur de l'idée qu'*il est impossible de reconstruire la phylogénie des procaryotes* (thèse épistémologique, portant sur la faisabilité ou la possibilité de connaître cette phylogénie), voire en faveur de l'idée qu'*une telle phylogénie des procaryotes n'existe pas* (thèse ontologique, portant sur l'existence et non la possibilité de connaître la phylogénie des procaryotes). Ce sont autour de ces deux thèses que se concentrent essentiellement les débats sur l'arbre du vivant en microbiologie évolutionnaire.

Voici comment Brochier-Armanet et Gribaldo présentent ce débat, présentation où transparaissent déjà certains des arguments qu'elles défendent au sein même de ce débat.

La fin des années 1990 et le début du 21^e siècle voient se multiplier les études qui tentent de quantifier les THG. Ceci aboutit à des résultats très différents *selon les groupes taxonomiques considérés et les méthodes utilisées, soulignant la difficulté à identifier avec précision les THG*. Cependant, des travaux montrent également que tous les gènes n'ont pas été transférés avec la même fréquence au cours de leur histoire car il existe de nombreuses barrières (écologiques, génétiques, génomiques, fonctionnelles...) au THG.⁶⁴ Par exemple, les THG impliquant l'ARNr SSU et certains protéines, comme les protéines ribosomales ou les sous-unités des ARN polymérase, sont extrêmement rares.⁶⁵ Ceci est probablement lié au fait que ces molécules font partie de machineries cellulaires complexes et très intégrées, ce qui pourrait constituer un frein aux THG. (Brochier-Armanet & Gribaldo 2012, p. 51. Je souligne)

Les auteures montrent ici d'abord les difficultés à quantifier les THG – combien de gènes ont été transférés et combien de fois ont-ils été transférés. Ces difficultés sont d'autant plus grandes que les résultats ne sont pas les mêmes selon les méthodes utilisées pour quantifier les THG, et selon les groupes taxonomiques étudiés. Tous les chercheurs s'accordent donc pour reconnaître l'importance du THG chez les

⁶⁴ Les auteures font ici référence aux travaux de Popa et Dagan (Popa & Dagan 2011).

⁶⁵ À l'appui de cette affirmation, les auteures citent leurs propres travaux (Gribaldo & Brochier-Armanet 2009).

procaryotes, mais le problème de la quantification de ce THG demeure et voit s'opposer différentes méthodes.

Mais surtout, et c'est ce point qui nous intéresse ici, les auteures, dans la citation ci-dessus, présentent déjà un argument contre les deux thèses, épistémologique et ontologique, que nous avons évoquées. Étant donné qu'il existe des mécanismes qui constituent un « frein » aux THG, certains gènes n'ont été que rarement transférés horizontalement. Donc ces gènes (tels ceux de l'ARNr SSU) ou les protéines pour lesquelles ils codent – telles les sous-unités des ARN polymérase – sont des marqueurs fiables pour reconstruire la phylogénie des procaryotes (voir Gao & Gupta 2012 pour un point de vue similaire). Pourtant, comme elles le notent par la suite, d'autres chercheurs ne sont pas d'accord sur ce point.

Malgré cela [malgré l'existence de gènes très rarement sujets aux THG], de nombreux appels à une remise en cause de l'existence d'une phylogénie des procaryotes sont régulièrement publiés dans la presse scientifique. En effet, partant du principe que les THG ont affecté la majorité des gènes présents dans les génomes procaryotes, certains chercheurs considèrent que la phylogénie reconstruite sur la base d'un seul gène ou d'une petite fraction de gènes n'ayant pas ou peu été transférés au cours de leur histoire est tout simplement *dépourvue de sens*. À la place, de nouvelles approches visant à représenter les flux de gènes entre génomes procaryotes au moyen de réseaux commencent à se développer. Ces derniers décriraient mieux l'évolution microbienne qu'une phylogénie des organismes où seuls les événements de spéciation sont représentés. Certaines positions se radicalisent, jusqu'à remettre en cause l'existence même du concept de lignée *pour les procaryotes* et invoquer un abandon de l'application des principes du darwinisme *au monde microbien*. (Brochier-Armanet & Gribaldo 2012, p. 51. Je souligne)⁶⁶

En effet, certains chercheurs ne remettent pas seulement en cause la possibilité de reconstruire la phylogénie des procaryotes (et donc le « sens » d'une telle entreprise).

⁶⁶ À ce développement, les auteures associent une référence : celle d'un article de Eric Baptiste et Yan Boucher (Baptiste & Boucher 2008).

Ils remettent également en question *l'existence* d'une phylogénie des procaryotes (donc d'un « arbre » des procaryotes) et donc la pertinence du concept d'arbre du vivant comme représentation générale et naturelle des relations évolutives entre *tous* les organismes. Ces remises en question peuvent cependant se faire de manière sensiblement différente. Nous présentons ici rapidement deux positions proches du point de vue de la critique d'une phylogénie des procaryotes, mais qui diffèrent sur d'autres points et réservent notamment un sort différent à l'arbre du vivant.

(1) Dans un article de 2007, W. Ford Doolittle, rattaché au Département de Biochimie et de Biologie Moléculaire de la Dalhousie University, et Eric Bapteste, chercheur à l'Université Pierre et Marie Curie (CNRS, UMR 7138 « Évolution », Equipe « Adaptation, Intégration, Réticulation & Évolution » (AIRE)) partent notamment de l'idée que l'arbre du vivant est davantage une hypothèse qu'un fait et que cette hypothèse a été probablement « imposée » aux données moléculaires concernant l'évolution des procaryotes. L'apparence d'une phylogénie des procaryotes pourrait bien résulter davantage de ce qu'on a voulu voir que de la réalité.

Nous montrerons que des classifications hiérarchiques inclusives [arbres] n'émergent pas naturellement et de manière cohérente des données procaryotes pertinentes considérées en général (dans leur ensemble). À l'inverse, elles ont été imposées sur ces données par des analyses sélectives fondées sur l'hypothèse qu'un arbre doit être la structure réelle et naturelle, même si seulement certaines des données peuvent être utilisées pour le révéler. [...] De plus, l'extension [du modèle de la classification hiérarchique inclusive à de nouvelles données] a en grande partie utilisé des outils algorithmiques qui sont contraints à produire des arbres. (Doolittle & Bapteste 2007, p. 2044)

Il ne faudrait donc pas supposer *a priori* que l'évolution des procaryotes suit un modèle d'arbre. On peut remarquer que les auteurs font régulièrement appel, à l'appui de leur argumentation, à des analyses de Carl Woese, qui semble ici être considéré à la fois comme une figure d'autorité, mais aussi comme un chercheur éminent associé à l'idée d'un « système naturel » des organismes (un arbre du vivant) incluant les procaryotes (Woese et al. 1990). Doolittle et Bapteste font ainsi référence

à Woese pour souligner la richesse de ses travaux et les points sur lesquels ils ne sont pas d'accord (notamment l'intégration des procaryotes à l'arbre du vivant), mais aussi pour montrer que Woese lui-même a pu douter de l'existence d'une phylogénie des procaryotes (Woese 1987 ; Doolittle & Bapteste 2007, pp. 2045-6 et pp. 2047-8).⁶⁷

En outre, Doolittle et Bapteste montrent que les biologistes sont généralement d'accord pour reconnaître qu'il existe une pluralité de mécanismes évolutifs. En plus de la descendance avec modification sur laquelle agit la sélection naturelle, le TLG (entre espèces éloignées notamment) et la recombinaison homologue (entre espèces proches) sont des mécanismes importants. Et malgré la difficulté qu'il y a parfois à les identifier, les auteurs soulignent les preuves de leur importance dans l'évolution, preuves incluant l'existence d'agents du TLG (plasmides, phages, etc.) et le constat de désaccords entre différents ensembles de données moléculaires – désaccords ne permettant pas de se mettre d'accord sur « un » arbre) (Doolittle & Bapteste 2007, p. 2046).

Mais en dépit de cette acceptation générale d'une pluralité de mécanismes évolutifs, la plupart des biologistes conservent selon les auteurs le modèle de l'arbre, centré sur un mécanisme (descendance avec modification), pour représenter l'histoire évolutive. Autrement dit, les biologistes sont majoritairement pluralistes du point de vue des processus et mécanismes à l'œuvre dans l'évolution (« *process pluralism* »), mais ils sont monistes du point de vue de la structure pouvant représenter l'histoire évolutive, alors qu'il faudrait, selon Doolittle et Bapteste, être également pluralistes et admettre que plusieurs structures représentatives de l'évolution sont possibles et vraies selon les données, les taxa, les échelles étudiées et les problèmes posés (« *pattern pluralism* » ; Doolittle & Bapteste 2007, p. 2043).

Ainsi, des représentations en réseaux ou en forêts d'arbres conviendraient mieux à l'évolution des prokaryotes, en permettant de représenter l'importance des flux de

⁶⁷ L'analyse précise de la manière dont l'autorité et les travaux de Carl Woese sont ici utilisés et discutés serait intéressante pour comprendre comment des chercheurs peuvent interroger des figures de chercheurs qui font autorité dans leur domaine. Mais cette analyse est le travail d'un article à part entière : nous nous contenterons ici de suggestions et de pistes.

gènes entre microorganismes d'espèces différentes (pour une description plus précise des réseaux et des forêts d'arbres, voir par exemple Baptiste et al. 2009, Dagan & Martin 2009, Baptiste 2014). Les auteurs s'opposent ainsi à d'autres chercheurs cherchant à maintenir l'existence d'une phylogénie des procaryotes à travers un « arbre des cellules ». Selon Doolittle et Baptiste, non seulement cet arbre des cellules n'a pas de valeur prédictive ou rétrodictive (il ne permet pas de reconstruire des évènements passés), mais en outre reconstruire de tels arbres de cellules sur la base d'un très petit nombre de gènes partagés par toutes les cellules ne prouve en rien que « la transmission verticale a été le processus dominant dans toute l'évolution » (Doolittle & Baptiste 2007, p. 2047). Les auteurs refusent ainsi dans tous les cas d'identifier cet « arbre des cellules » avec l'arbre du vivant conçu par Darwin car cet arbre des cellules ne peut prétendre être une classification naturelle « car une majorité des gènes déterminant les phénotypes ont des histoires différentes » (*Ibid.*, pp. 2047-8). Se référant aux travaux de Dagan et Martin (2006), Doolittle et Baptiste affirment qu'un tel arbre des cellules ne serait rien de plus que « l'arbre des un pourcent ».⁶⁸

Les auteurs concluent ainsi que l'arbre du vivant et l'évolution des procaryotes sont deux choses différentes (voir également Baptiste et al. 2009). L'arbre du vivant reste une représentation pertinente dans le cas des organismes eucaryotes multicellulaires mais ne saurait s'appliquer à l'évolution des unicellulaires, en tout cas à celle des procaryotes, étant donné l'importance des mécanismes évolutifs « latéraux » et non horizontaux dans l'évolution des procaryotes. Il est donc important de noter que ces auteurs n'affirment pas que l'arbre du vivant est caduque et qu'il faudrait abandonner le darwinisme ou le projet de reconstruire l'histoire évolutive des lignées d'organismes. Le projet de reconstruire l'arbre du vivant est valide mais ce projet ne serait valable que dans le cas des organismes multicellulaires et non dans le cas des unicellulaires, et en particulier des procaryotes.

⁶⁸ Il est intéressant de voir que les auteurs distinguent ici entre « arbre des cellules », qui ne représente selon les auteurs qu'une partie des processus évolutifs étant donné que seuls quelques gènes ont des histoires « verticales », et « arbre du vivant » tel qu'il est imaginé par Darwin, soit l'arbre représentant la classification naturelle des organismes. Nous reviendrons sur ce point.

(2) On peut noter que certains chercheurs vont plus loin en allant jusqu'à remettre en question l'applicabilité de l'arbre du vivant à *tous les organismes* (Koonin 2009a, Koonin et al. 2009). Dans un article de 2009 examinant l'évolution darwinienne « à la lumière de la génomique », Koonin entend montrer que l'écart entre le darwinisme et le néo-darwinisme (ce qui correspond essentiellement à la Synthèse Moderne pour l'auteur) est peut-être moins important que l'écart, creusé essentiellement par la génomique comparative et fonctionnelle, entre le néo-darwinisme et l'évolution telle qu'elle est conçue dans l'ère de la génomique et de la postgénomique (Koonin 2009a, p. 1012).

Passant en revue les nombreux *mécanismes évolutionnaires* mis en évidence ou décrits plus précisément entre la Synthèse Moderne et l'ère de la génomique, donc dans ce qu'il appelle « l'ère pré-génomique »⁶⁹, mais aussi les nombreuses *révisions ou précisions apportées au darwinisme et au néo-darwinisme* avant les années 1990⁷⁰, Koonin en vient cependant à questionner les travaux de Woese et de ses collègues, ayant montré la conservation au cours de l'évolution des séquences de certaines molécules et notamment de l'ARN ribosomal chez toutes les formes de vie.

⁶⁹ Parmi ces mécanismes figurent notamment la mise en évidence précise de la duplication génétique et génomique (Koonin 2009a, p. 1014), l'endosymbiose (*Ibid.*, pp. 1014-5) ou encore le THG (*Ibid.*, pp. 1016-8), même si ce dernier mécanisme a longtemps été considéré comme un phénomène mineur ne remettant en aucun cas en cause le concept de l'arbre du vivant – ce qui n'est plus unanimement considéré comme évident et vrai aujourd'hui.

⁷⁰ Différents aspects du darwinisme et/ou du néo-darwinisme sont en effet corrigés, révisés ou complétés selon l'auteur, qui évoque par exemple l'idée que la sélection naturelle n'est pas forcément « positive » (sélectionnant des mutations bénéfiques), mais qu'elle peut être « purifiante » ou « neutre » (sélectionnant – et selon la taille de la population – des mutations neutres, non délétères au moment de la sélection) (Koonin 2009a, p. 1013). Koonin souligne également la remise en cause d'une vision « adaptationniste » de l'évolution (et d'une vision progressiste de celle-ci), évoquant notamment les travaux de Gould et Lewontin, mais aussi ceux de Jacob (Koonin 2009a, pp. 1014). Mais ce qui nous intéresse particulièrement ici, c'est l'importance que l'auteur accorde à la prise en compte de l'évolution des microbes et des virus d'une part (*Ibid.*, p. 1014), et aux questionnements sur les « gènes égoïstes » de Dawkins, l'ADN « poubelle » et les éléments génétiques mobiles d'autre part (*Ibid.*, pp. 1013-4). Comme nous le verrons, ces éléments permettent de mieux comprendre la position de l'auteur sur l'arbre du vivant, mais aussi sur les rôles des virus dans les origines de la vie (6.3.2), puisque Koonin intègre les virus dans un ensemble plus global d'éléments génétiques interconnectés, dans « l'univers génétique entier » (Koonin 2009a, pp. 1015-6), faisant de tous ces éléments génétiques mobiles des « réplicateurs » (Koonin & Starokadomskyy 2016). La perspective que l'auteur a sur le vivant (ou plutôt le « biome » ; Koonin et al. 2009) et sur son évolution est donc essentiellement centrée sur la réplication, et il serait intéressant d'analyser l'impact de la pensée de Dawkins, mais aussi ceux de Eigen par exemple, sur les travaux de Koonin.

Une tendance grandissante a résulté de ces études, celle de considérer comme étant la même chose l'arbre phylogénétique de l'ARNr [ARN ribosomal] avec sa structure en trois domaines et l'« arbre du vivant » conçu par Darwin et explicité pour la première fois par Haeckel. Cependant, même dans l'ère pré-génomique, il devint clair que tous les arbres de gènes codant pour des protéines n'avaient pas la même topologie que l'arbre de l'ARNr ; les causes de ces contradictions restèrent troubles mais on pensait que le transfert horizontal de gène pouvait être impliqué. (Koonin 2009, p. 1013)

Koonin suggère ainsi qu'on ne devrait pas forcément céder à la tendance (ou tentation) de considérer l'arbre de l'ARNr comme étant « l'arbre du vivant ». Et c'est dans ce contexte que les travaux de génomique, postgénomique, métagénomique et génomique fonctionnelle dès les années 1990 notamment sont replacés par l'auteur. Ces travaux conduisent à modifier quantitativement (par le grand nombre de séquences et de génomes entiers séquencés notamment) mais du coup aussi qualitativement « l'entreprise entière de la biologie évolutionnaire » (*Ibid.*, p. 1015).⁷¹

Plus précisément, les données de la génomique comparative en particulier ont conduit à remarquer d'une part que, même si certaines séquences et structures génétiques sont conservées largement au cours de l'évolution, les gènes conservés ne représentent qu'une partie de « l'univers génétique entier ».

Les gènes (presque) universaux ne représentent qu'une infime partie de l'univers génétique entier : pris ensemble, ce noyau central de la vie cellulaire correspond au mieux à environ 70 gènes soit pas plus de 10% des gènes même dans le cas du plus petit génome de forme de vie cellulaire [...]. Bien qu'*au sein de chaque génome individuel*, la majorité des gènes appartiennent à une « coquille » génétique relativement conservée qui est partagée par des organismes liées de manière distante, *au sein de l'univers génétique entier*, les gènes du noyau central

⁷¹ Koonin explique très précisément pourquoi disposer de quantités élevées de séquences et de génomes *entiers* séquencés en grand nombre est essentiel pour tester certaines hypothèses évolutives et comment cela a conduit à modifier notre conception de l'évolution (voir Koonin 2009a, p. 1015).

et de la coquille (ou plus précisément, les ensembles de gènes orthologues) ne sont qu'une petite minorité. (Koonin 2009a, pp. 1015-6)⁷²

Koonin affirme ici que les gènes conservés universellement au sein de toutes les formes de vie cellulaire ne représentent qu'une partie infime de « l'univers génétique entier ». On ne pourrait donc affirmer que les arbres construits sur la base de ces gènes sont « l'arbre du vivant ».

Il est intéressant de noter ici que l'importance très relative que confère Koonin aux gènes cellulaires conservés de manière (« presque ») universelle dépend en grande partie du référentiel qu'il utilise : ce n'est plus dans le cadre de « chaque génome individuel » que Koonin examine ces gènes, mais dans le cadre de « l'univers génétique entier » – univers qui inclut probablement les gènes trouvés chez des entités non cellulaires, comme les virus, quoique l'auteur ne précise pas ici s'il se réfère uniquement aux gènes « cellulaires » ou à « tous » les gènes. Ainsi, c'est parce que, dans ce référentiel, la proportion de gènes cellulaires conservés est « infime » que l'arbre du vivant est remis en question. Nous verrons que d'autres chercheurs n'ont pas du tout le même référentiel, et notamment Brochier-Armanet et Gribaldo (2012).

Donc, étant donné cette proportion trop infime de gènes de formes de vie cellulaires conservés *comparativement à l'univers génétique entier* d'une part, mais aussi étant donné l'importance du THG (dont Koonin discute la mise en évidence et les possibles « barrières » ; Koonin 2009a, pp. 1016-7), l'arbre du vivant doit être « abandonné » ou « révisé », et ce pour toutes les formes de vie.

[...] les génomes de toutes les formes de vie sont des collections de gènes possédant des histoires évolutives diverses. Le corollaire de cette généralisation est que le concept d'arbre du vivant doit être substantiellement révisé ou abandonné car une unique topologie d'arbre ou même des topologies

⁷² Deux segments d'ADN ou deux gènes sont « orthologues » s'ils proviennent d'un ancêtre commun par le biais d'un événement de spéciation. Autrement dit, les copies (de l'unique gène original présent chez l'ancêtre commun) dans les deux espèces filles sont appelées orthologues. On distingue généralement les gènes orthologues et paralogues, quoique tous soient homologues (proviennent d'un même ancêtre commun). Des séquences sont paralogues si elles proviennent d'un événement de duplication : le gène dupliqué occupe alors deux positions distinctes dans le même génome.

convergentes d'arbres pour plusieurs gènes hautement conservés ne peuvent vraisemblablement pas représenter l'histoire de tous ou même d'une majorité de gènes. Par conséquent, une représentation adéquate de l'histoire de la vie est un réseau d'échanges génétiques plutôt qu'un unique arbre, et donc l'hypothèse « forte » de l'arbre du vivant, soit l'existence d'un « arbre des espèces » pour toute l'histoire de la vie cellulaire, est falsifiée par les résultats de la génomique comparative. (Koonin 2009a, p. 1017)

Il n'existerait ainsi pas d'arbre universel du vivant cellulaire.

Mais avant de montrer comment Koonin nuance et précise cette affirmation, on peut noter que l'emploi de l'expression « toutes les formes de vie » dans cette citation garde une part d'ambiguïté. En effet, cela renvoie-t-il uniquement aux formes de vie cellulaires, ou aussi aux virus et même plus largement aux « répliqueurs », soit toute entité génétique mobile se répliquant selon l'auteur (Koonin & Starokadomskyy 2016) ? Dans d'autres passages de cet article de 2009, Koonin précise « formes de vie cellulaires » parfois, ce qui pourrait laisser entendre que les formes de vie cellulaires ne sont qu'une partie des formes de vie possibles pour l'auteur (hypothèse qui n'est pas incohérente avec les positions de l'auteur ; voir 6.3.2).

Quoi qu'il en soit, cela nous amène à penser qu'il peut être nécessaire de définir le « vivant » ne serait-ce que pour éviter les confusions à la lecture des articles d'un (ou plusieurs) auteur(s), et pour que les chercheurs se mettent d'accord sur l'existence claire d'un ou plusieurs référentiels d'étude – quitte à ensuite explicitement choisir un référentiel plutôt qu'un autre. Parle-t-on des formes de vie cellulaires, ou inclut-on dans les raisonnements sur l'évolution et l'analyse des données génomiques tous les éléments génétiques, donc les virus, les plasmides, les transposons, etc. ?

La position de Koonin sur l'utilité et la nécessité de définir la vie, et sur la scientificité de cette tâche, peut à première vue se résumer ainsi : définir la vie n'est pas une tâche scientifique, et cela n'est pas nécessaire de le faire. C'est ce qui ressortait d'un article co-écrit par Koonin, Senkevitch & Dolja en 2009 où les auteurs parlaient de « biome » tout en considérant que définir la vie était une tâche

métaphysique et non scientifique – article que nous avons déjà mentionné (Koonin et al. 2009 ; voir 6.1.2). Et c'est ce qui ressort, quoique différemment, d'un article co-écrit par Koonin et Starokadomskyy en 2016.

Pourtant, non seulement nous pensons que Koonin, d'une certaine manière, a en tête une certaine définition de la vie – incluant les virus et centrée sur les « répliqueurs » et pas uniquement sur les formes de vie cellulaire –, mais en outre Koonin s'est lui-même livré explicitement à l'exercice de définir la vie (Koonin 2012). Quoique doutant de la nature « scientifique » de l'exercice vivant à définir la vie, il lui reconnaît malgré tout une véritable utilité, non seulement didactique mais surtout heuristique.

Selon moi, bien que les définitions de la vie soient des propositions métaphysiques plutôt que strictement scientifiques, elles sont loin d'être dépourvues de sens et ont le potentiel de mener à de véritables avancées [*insights*] biologiques. (Koonin 2012, p. 604)

Koonin défend ainsi dans cet article la possibilité de parvenir, en s'inspirant d'une méthode visant à faire se croiser différentes définitions possibles de la vie, à une définition « naturelle et sensée » de la vie (*Ibid.*, p. 604). Nous n'entrerons pas ici dans le détail, mais il est nécessaire de souligner que la définition que Koonin considère « naturelle » de la vie est une définition informationnelle, centrée sur la réplication, définition dont il défend la pertinence et la testabilité dans le cadre des scénarios sur les origines de la vie (voir également 6.3.2). Et cette définition inclut les virus (et autres répliqueurs). Il est donc probable que dans cet article de 2009 (Koonin 2009a), Koonin ait en tête une définition de la vie qui ne se réduise pas à la vie cellulaire, et ainsi que son référentiel d'étude de l'évolution, notamment « l'univers génétique entier », intègre également les entités génétiques non cellulaires.

Koonin remet donc radicalement en question l'arbre du vivant, et pourtant l'auteur ajoute, juste après avoir suggéré qu'il faudrait l'abandonner ou le réviser, qu'il n'est pas question de l'abandonner « tout entier ».

Tout d'abord, les arbres peuvent représenter de manière exacte l'évolution de familles individuelles de gènes. Ensuite, il existe sans doute des parties importantes de l'histoire de la vie pour lesquelles des arbres convergents peuvent être obtenus pour des ensembles vastes de gènes orthologues, et ainsi, la topologie consensuelle de ces arbres pourrait être qualifiée d'arbre des espèces. (Koonin 2009a, p. 1017)

Ainsi, le modèle de l'arbre pourrait être conservé pour devenir un arbre de certains gènes, et parfois un arbre de certaines espèces – notamment les eucaryotes multicellulaires, mais Koonin suggère que dans une certaine mesure, une petite partie de l'histoire évolutive des procaryotes pourrait correspondre au modèle de l'arbre. Ici, il est important de noter que l'auteur prend ses distances avec l'idée d'arbre du vivant car il ne s'agit plus d'un arbre des organismes (et encore moins de tous les organismes) : un arbre peut très bien ici être un arbre de gènes ou un arbre des espèces.

L'auteur souligne alors que la question reste ouverte de savoir s'il faut conserver l'arbre comme une « tendance centrale » de l'histoire de la vie ou s'il faut privilégier une représentation réticulaire, en réseau, une « forêt de la vie » (Koonin 2009a, p. 1027). Dans celle-ci figureraient à la fois des phases « arborées » accompagnées de quelques THG et des phases « réticulées » où toute structure arborée disparaîtrait sous l'effet des autres voies d'évolution et de transmission des gènes, phases que Koonin nomme « big bang » (Koonin 2009a, pp. 1017-8 ; voir également la Figure 1 à la page 1018 de cet article ; O'Malley & Boucher 2005). L'auteur semble clairement vouloir privilégier la seconde option.

C'est donc dans le contexte d'une remise en question de l'existence même de l'arbre de la vie, comme arbre *universel* du vivant et même comme arbre des *organismes cellulaires*, que Brochier-Armanet et Gribaldo situent leurs arguments en faveur de l'existence d'une véritable phylogénie des procaryotes. Les auteures commencent par ramener le débat sur le terrain épistémologique et non ontologique.

À la question (ontologique) « est-ce qu'il existe une phylogénie des procaryotes ? », les auteures estiment que la réponse est « triviale » : oui, une telle phylogénie existe

car le mode de division cellulaire des procaryotes, par fission binaire (et absence de fusion cellulaire), implique *de facto* l'existence d'une généalogie des cellules qui peut être représentée sous la forme d'un arbre phylogénétique. (Brochier-Armanet & Gribaldo 2012, pp. 51-52 ; cette idée est également présente chez d'autres chercheurs ; voir par exemple López-García & Moreira 2012, p. 394).

Il existe donc *en droit* la possibilité de représenter la généalogie des cellules procaryotes par un arbre phylogénétique. L'arbre du vivant est donc bien *en droit* une construction qui peut être appliquée à tous les organismes (ici compris comme étant strictement cellulaires).

Pour les auteures, la question centrale est alors épistémologique et non ontologique. Est-il possible *en fait* c'est-à-dire dans les faits, concrètement et non plus seulement « en droit » ou en théorie, de reconstruire l'arbre phylogénétique des procaryotes malgré les THG ? Brochier-Armanet et Gribaldo avancent alors essentiellement deux arguments en faveur de la possibilité de reconstruire la phylogénie des procaryotes malgré les THG.

D'une part, les phylogénies construites à partir d'analyses à l'échelle des génomes – c'est-à-dire en prenant en compte la totalité du génome, et non certains gènes en particulier – sont en accord avec les phylogénies basées sur l'ARNr SSU (Brochier-Armanet & Gribaldo 2012, p. 52 ; Snel et al. 1999). Le fait que les phylogénies basées sur l'ARNr SSU soient ainsi confirmées ou plutôt corroborées par des phylogénies basées sur les génomes entiers – et plus précisément sur le nombre de gènes en commun entre les organismes et non sur les identités de séquences (Snel et al. 1999, p. 108) – constitue à la fois un argument en faveur de la possibilité de reconstruire la phylogénie des procaryotes mais aussi un argument en faveur du fait que les THG n'auraient au final qu'un rôle limité dans la définition du contenu génétique des génomes (Snel et al. 1999, p. 108 ; pour un point de vue opposé, voir par exemple Doolittle & Baptiste 2007 ; Koonin 2009a).

D'autre part, les auteures s'appuient pour leur second argument sur la distinction entre « génome cœur » (soit l'ensemble des gènes présents chez l'ancêtre du groupe étudié, gènes conservés lors de la diversification du groupe) et « génome accessoire » (qui regroupe tous les autres gènes présents dans les génomes des membres du groupe, gènes qui ont pu être acquis par THG, par duplication ou qui ont pu être présents chez l'ancêtre du groupe mais ont été perdus chez certains descendants). Il est vrai que le génome cœur contient à première vue moins de gènes que le génome accessoire. En effet, lorsqu'on regarde le génome d'une espèce, la proportion de gènes qui sont présents chez l'ancêtre commun (génome cœur) est en général inférieure à la proportion des autres gènes (génome accessoire). Cela pourrait donc conduire à penser qu'il est hasardeux de reconstruire la phylogénie des organismes en se basant sur le groupe de gènes qui est minoritaire et donc qui ne constitue apparemment pas un signal phylogénétique fort : pourquoi ne pas s'appuyer au contraire sur le génome accessoire ?

Brochier-Armanet et Gribaldo montrent pourtant que le génome cœur peut être également conçu en termes de « flux de gènes », c'est-à-dire en partant des gènes qui sont transmis de cellule mère en cellule fille.

En effet, à chaque génération, la quasi-totalité des gènes acquis par une cellule fille provient de sa cellule mère et non de THG. Il a ainsi été estimé qu'à l'échelle des *Proteobacteria*, un phylum qui regroupe plusieurs milliers d'espèces, à peine deux THG se sont produits en moyenne pour chaque famille de gènes représentée dans ces génomes. Ce taux d'acquisition par THG est donc extrêmement faible s'il est comparé au nombre de fois où chacun des gènes de chaque famille a été transmis verticalement. Ainsi, les THG ne représentent pas l'essentiel de l'histoire évolutive des génomes. (Brochier-Armanet & Gribaldo 2012, p. 52)

L'argument des auteures consiste à souligner que si l'on compare le taux de transmission *horizontal* de gènes (par THG ici) avec le taux de transmission *vertical* de gènes à l'échelle des individus et de la transmission de génération en génération, le premier est largement inférieur au second. Le génome cœur, ainsi compris, « contient un signal [phylogénétique] majoritaire fort alors que le second rassemble une

multitude de signaux de nature variée » (*Ibid.*, p. 52). Les auteures en concluent ainsi qu'il est tout à fait pertinent de s'appuyer sur les gènes du génome cœur pour reconstruire la phylogénies des organismes (procaryotes en particulier). La perspective prise ici, centrée sur la transmission entre deux générations d'individus d'une même espèce, est radicalement différente de celle de Koonin par exemple, dont le référentiel est l'univers génétique entier.

Elles concluent donc leur argumentation en faveur de la possibilité de reconstruire la phylogénie des procaryotes en répondant à une question fréquemment posée, et pourtant mal posée, car elle repose sur un « malentendu sémantique et conceptuel » (*Ibid.*, p. 52). Est-il préférable de représenter l'évolution microbienne par un arbre (en faisant la phylogénie des procaryotes) ou par un réseau ? Brochier-Armanet et Gribaldo voient dans cette question le résultat d'une confusion entre phylogénie des organismes d'une part et évolution des génomes d'autre part. Autrement dit, les arbres phylogénétiques et les réseaux sont deux manières de représenter l'évolution microbienne, mais ces deux représentations ne sont pas en « compétition » car elles n'ont pas les mêmes objets (respectivement : organismes / gènes) ni les mêmes objectifs (respectivement : évènements de spéciation / adaptations écologiques et fonctionnelles des organismes au sein de différents écosystèmes).

En effet, la phylogénie (ou la systématique) n'a pas la prétention de représenter l'intégralité de l'évolution microbienne car elle ne représente que les évènements de spéciation. Cependant, la représentation de l'histoire évolutive des procaryotes par des réseaux a elle aussi ses limites. En effet, ces derniers excluent un grand nombre d'évènements tout aussi importants que les THG, tels que les duplications et les pertes de gènes, la recombinaison, les changements des vitesses d'évolution... Les réseaux ne sont donc pas plus adaptés pour représenter l'intégralité de l'évolution microbienne. En revanche, leur utilisation permet de révéler les flux de gènes liés aux adaptations écologiques et fonctionnelles des micro-organismes à différents écosystèmes. En d'autres termes, un arbre phylogénétique et un réseau de gènes sont deux représentations, correctes mais

partielles, de phénomènes biologiques différents. (Brochier-Armanet & Gribaldo 2012, p. 52)

La question centrale de la microbiologie évolutionnaire actuelle ne serait donc pas « arbre ou réseau ? » mais serait selon les auteures : quel(s) aspect(s) de l'évolution microbienne veut-on représenter, et comment le(s) représenter ?

Cette analyse des débats en microbiologie évolutionnaire a permis de mettre en évidence les différentes manières dont l'arbre du vivant pouvait être remis en cause. Il est remis en cause :

- 1) en tant que classification naturelle (*versus* hypothèse heuristique) ;
- 2) en tant que représentation des relations évolutives de *tous* les êtres vivants (*versus* seulement d'une partie d'entre eux) ;
- 3) en tant que meilleur et/ou seul moyen de représenter les relations d'évolution.

On constate également un certain flou en raison de désaccords sur ce qu'est un arbre. Est-ce uniquement un arbre des organismes (cellulaires), ou peut-on parler d'arbre de gènes, de génomes également ? Et si un arbre est construit sur l'analyse de données génétiques, dans quelle mesure peut-il prétendre être davantage qu'un arbre de gènes ? De plus, on peut remarquer des différences entre chercheurs selon qu'elles ou ils cherchent à *remplacer* essentiellement l'arbre du vivant ou à le *compléter* c'est-à-dire à l'articuler à d'autres modèles d'évolution. Enfin, il faut surtout remarquer l'importance de l'interprétation des données de la génomique et de la postgénomique dans les débats, puisque les désaccords prennent en partie racines dans les difficultés qu'il y a à déterminer ce qui constitue un « signal phylogénétique fort » par exemple, ou encore à déterminer l'importance du THG (sur ce dernier point, voir par exemple López-García & Moreira 2012, p. 395).

6.3.1.2. Réseaux et ontologie : est-il nécessaire de statuer sur la nature (vivante ou d'organisme) des virus pour les inclure dans des représentations réticulées de l'évolution ?

Les discussions relatives aux possibilités d'inclure les virus dans l'arbre du vivant ou plus largement de construire une représentation de l'évolution où figurent *à la fois* les organismes cellulaires et les virus prennent place dans le cadre des débats sur la pertinence de l'arbre pour représenter l'évolution microbienne, débats que nous avons ici présentés de manière générale.⁷³ Mais inclure les virus dans un « arbre du vivant » et les inclure dans des « réseaux » ou « forêts d'arbres » sont deux questions qui n'ont pas nécessairement les mêmes enjeux.

On peut en effet constater que les virus peuvent être intégrés dans un réseau sans qu'il soit forcément jugé utile par les chercheurs de faire une hypothèse sur leur nature (vivante ou non). En effet, les réseaux sont peut-être davantage compris comme des représentations évolutives de gènes, et non d'organismes formant des lignées, du moins au sens classique (vertical) du terme. Ainsi, les virus sont, comme d'autres éléments génétiques mobiles, intégrés à ces représentations réticulées sans qu'il semble nécessaire aux chercheurs de statuer clairement sur leur statut d'être vivant ou d'organisme. Baptiste par exemple indique même que la seule hypothèse nécessaire pour leur intégration à des réseaux ne porte pas sur leur statut vivant ou non, mais sur leur statut d'« évolutant ».⁷⁴

On pourrait cependant se demander s'il est réellement possible de faire l'économie d'une hypothèse minimale concernant ces « évolutants ». On a en effet montré que

⁷³ Pour des analyses plus détaillées, nous renvoyons à quelques-uns des nombreux articles relatifs à ces débats, certains soutenant que l'arbre du vivant reste pertinent (par exemple les travaux de Brochier-Armanet & Gribaldo 2012, Gao & Gupta 2012), d'autres soutenant à l'inverse que la microbiologie évolutionnaire nécessite l'abandon partiel ou la révision du modèle de l'arbre dans le cas des microbes (par exemple Doolittle & Baptiste 2007, Koonin 2009a). Mais nous renvoyons également à l'article de la philosophe des sciences Maureen O'Malley et du biologiste Yan Boucher, que nous avons déjà mentionné, article au sein duquel les auteurs cherchent à savoir si la microbiologie évolutionnaire fait actuellement face à un « changement de paradigme », et dans quelle mesure les outils conceptuels et la pensée de Kuhn peuvent éclairer les débats en microbiologie évolutionnaire (O'Malley & Boucher 2005).

⁷⁴ Ces propos ont été recueillis au cours d'un entretien avec Éric Baptiste (2012).

Koonin par exemple définissait d'une certaine manière le vivant (le « biome ») ou en tout cas les entités à prendre en compte dans l'évolution, celles-ci allant des formes de vie cellulaires aux formes de vie non cellulaires tels les virus ou autres répliqueurs (Koonin & Starokadomskyy 2016). Koonin ne semble d'ailleurs pas être le seul à adopter une certaine définition du vivant à travers la manière dont il reconstruit l'évolution (voir par exemple Villareal & Witzany 2010).

Gregory J. Morgan, philosophe et historien formé à la biochimie et à la biologie moléculaire, et rattaché au College of Arts and Letters du Stevens Institute of Technology (États-Unis), adopte en effet lui aussi une certaine conception du vivant lorsqu'il essaie d'examiner les problèmes et enjeux de la taxonomie virale à partir du concept d'espèce (Morgan 2016). Dans cet article, l'auteur défend un « pluralisme radical » en matière de classification des virus, soit l'idée que

certains virus peuvent être membres de plus d'une espèce ; d'autres ne forment pas d'espèces du tout et devraient être classés à l'aide de catégories réticulées nouvelles. (Morgan 2016, p. 64)

Cette position a pour conséquence que les représentations en arbre de l'évolution virale ne sauraient suffire. Elles doivent être parfois complétées, et parfois remplacées par des représentations réticulées (*Ibid.*, p. 69).

Mais ce qui nous intéresse ici, c'est que dans cet article, il est par exemple question de savoir quel(s) concept(s) d'espèce pourraient s'appliquer à la « vie virale » (*Ibid.*, p. 64). Sur ce point, l'auteur montre qu'il lui semble plus intéressant de pouvoir, notamment en cas de THG intense, étudier d'autres objets que les lignées ou les espèces virales. S'inspirant de différents travaux, Morgan suggère que l'étude de groupes de gènes réticulés pourrait dans certains cas permettre de mieux expliquer l'évolution virale que la focalisation sur les virus eux-mêmes (Morgan 2016, pp. 67-8 ; Lawrence et al. 2002 ; Baptiste & Dupré 2013). Le concept de groupe réticulé est d'ailleurs un exemple du fait que

si nous prenons au sérieux l'affirmation selon laquelle l'histoire de la *vie virale* est mieux représentée au sein d'un réseau, alors il se pourrait que de meilleurs concepts [que celui d'espèce virale] puissent être définis relativement aux réseaux. (*Ibid.*, p. 68, je souligne)

Ainsi, l'un des présupposés de l'analyse de la taxonomie virale menée ici par Morgan est que les virus sont vivants – ce qui ne veut pas dire cependant qu'on peut les inclure dans la « classification biologique » de la même manière que d'autres êtres vivants. Tout comme la question se pose de savoir si l'on peut classer de la même manière (et utiliser des concepts d'espèces proches) la « vie eucaryote » et la « vie procaryote » (*Ibid.*, p. 64), il faut déterminer les modalités de la classification de la « vie virale ». On peut noter que Morgan ne semble pas trouver problématique de parler de « vie virale ». L'expression est employée sans être interrogée.

Ceci nous amène à nous demander si le terme « évoluant » n'est-il pas simplement un autre mot pour « vivant » dans la pensée de Baptiste. Peut-être peut-on en effet penser qu'il n'est pas nécessaire de définir ce qui est « vivant » ici. Mais nous soutenons que les chercheurs qui construisent des représentations de l'évolution, réticulées notamment, adoptent explicitement ou non une définition de l'objet, du domaine à étudier, c'est-à-dire de *ce qui évolue* et de *ce dont on veut reconstruire l'histoire évolutive*. La question est alors de savoir si l'on peut parler d'évolution biologique sans parler de vie, et si l'on peut distinguer les évoluant des « vivants ».

Inclure les virus dans les réseaux pose donc deux questions : celle de savoir quel est leur statut (être vivant, organisme, être non vivant) lorsqu'ils sont inclus dans des réseaux, et celle de savoir s'il est nécessaire de définir ce statut, surtout si l'on considère qu'un réseau a pour objet des gènes ou groupes de gènes, *sans prendre directement en compte l'entité (cellulaire, virale, plasmide, etc.) à laquelle ces gènes appartiennent*.

Mais inclure les virus dans « l'arbre du vivant » est plus problématique dès lors qu'on conçoit celui-ci comme une représentation de l'évolution des *organismes*. C'est pourtant une telle intégration des virus, ou plutôt de certains d'entre eux, qu'ont

proposé certains chercheurs depuis le début des années 2000. C'est sur ce débat – celui de l'intégration des virus à l'arbre du vivant – que nous nous concentrons ici, étant donné que l'intégration des virus à des réseaux est en général considérée comme étant moins problématique.

6.3.1.3. Les virus géants et leur impact en virologie : peut-on parler d'un quatrième domaine du vivant ?

Depuis la découverte du virus géant *Acanthamoeba polyphaga mimivirus* (APMV) ou « Mimivirus » au début des années 2000 (La Scola et al. 2003 ; Raoult et al. 2004 ; sur l'histoire de cette découverte et en particulier le fait que ce virus a d'abord été pris pour une bactérie, voir par exemple Campocasso & La Scola 2012 ; Claverie & Abergel 2016, p. 91), de nombreux virus géants ont été découverts (Arslan et al. 2011, Van Etten et al. 2010, Van Etten 2011, Philippe et al. 2013, Legendre et al. 2014, Legendre et al. 2015, Schulz et al. 2017). Il est cependant important de noter que l'appellation « virus géants » ne recouvre pas toujours exactement les mêmes virus selon les auteurs. Par exemple, les virus géants sont parfois définis comme les virus possédant un génome de plus de 300kb (Van Etten et al. 2010) ou parfois comme ceux possédant un génome de plus de 500kb (Yutin et al. 2014).⁷⁵ Malgré ces différences, les virus géants désignent toujours de grands virus à ADN double brin, et en particulier ceux appartenant au groupe des « grands virus nucléocytoplasmiques à ADN », les « NCLDV ».⁷⁶

Nous nous concentrerons ici essentiellement sur les virus géants appartenant aux NCLDV, le groupe des grands virus à ADN double brin qui se reproduisent au moins en partie dans le cytoplasme des cellules infectées, car ce sont surtout ces virus qui sont

⁷⁵ La kilobase (kb) est une unité de mesure en biologie moléculaire, qui correspond à 1000 paires de bases d'ADN bicaténaire (double brin) ou à 1000 bases d'ARN.

⁷⁶ Nous conserverons ici l'acronyme anglais NCLDV pour « *Nucleocytoplasmic Large DNA Viruses* » en raison de l'usage courant que font les biologistes de cet acronyme (à notre connaissance, aucun acronyme français n'est couramment utilisé pour ce groupe de virus).

impliqués dans les débats sur un quatrième domaine du vivant. On trouve également parfois dans la littérature le terme de « Megavirales », ordre proposé pour les NCLDV mais non encore officiellement adopté par l'ICTV, le Comité International de Taxonomie des Virus.⁷⁷ Les virus géants appartenant aux NCLDV étaient jusqu'à récemment classés en trois groupes (ici des genres) : les *Mimivirus*, les *Pithovirus* et les *Pandoravirus*, auxquels est souvent ajouté le genre *Marseillevirus*.⁷⁸ Le groupe des Mollivirus a été ajouté depuis (Legendre et al. 2015), et un groupe de virus géants a été découvert récemment à partir de données métagénomiques, les « Klosneuvirus », mais ce groupe n'est pas encore recensé par l'ICTV (Schulz et al. 2017).

La découverte des virus géants soulève diverses questions, telles celle de leur rôle écologique notamment au sein des environnements aquatiques (voir par exemple Fischer et al. 2010, Yamada 2011⁷⁹) ou encore celle de leur possible rôle dans les maladies, en particulier humaines (Campocasso & La Scola 2012, pp. 13-14).

Mais c'est aussi souvent l'impact de ces virus sur la virologie elle-même, en particulier sur le concept de virus et sur la frontière entre virus et cellule, qui est souligné par les chercheurs. Avant de présenter en détail les argumentations en faveur ou contre la possibilité de faire des virus géants (des NCLDV plus largement) un quatrième domaine de l'arbre du vivant, nous montrons ici comment ces virus géants peuvent être vus comme des objets remettant en cause la frontière même entre le vivant (cellulaire) et le non vivant, et la définition même du concept de virus.

⁷⁷ La proposition d'un ordre – Megavirales – pour les NCLDV – a été faite en 2013 (Colson et al. 2012, 2013), mais elle n'a pas encore été officiellement adoptée par le Comité International de Taxonomie des Virus (ICTV). <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> On peut cependant noter qu'entre l'article de 2012 et celui de 2013, le changement de titre et l'accroissement du nombre d'auteurs semblent témoigner d'un certain succès de cette appellation.

⁷⁸ Nous suivons ici les règles d'écriture proposées par l'ICTV : <https://talk.ictvonline.org/information/w/faq/386/how-to-write-a-virus-name>. (Voir aussi Claverie & Abergel 2016, p. 92, pour une classification légèrement différente).

⁷⁹ Cet article fait partie d'un numéro spécial sur la virologie environnementale édité par Marilyn Roossinck : <https://www.sciencedirect.com/journal/current-opinion-in-virology/vol/1/issue/1>

Les virus géants, la frontière entre virus et cellule et le concept de virus : essai de psychologie de la connaissance scientifique

Les virus géants semblent pour différentes raisons remettre en cause le concept de virus (voir par exemple Forterre 2010b, Van Etten et al. 2010, Yutin et al. 2014, Claverie & Abergel 2016). Nous montrons ici comment différents chercheurs proposent de réviser le concept de virus, mais nous essaierons également de montrer, chemin faisant, ce que l'argumentation des chercheurs nous apprend sur ce qu'ils considèrent être « le » concept de virus qu'il faut réviser.

James L. Van Etten, Leslie C. Lane et David D. Dunigan, du Département de Pathologie Végétale du Nebraska Center for Virology à l'Université de Nebraska affirment par exemple que

ces virus [géants] ont plus de gènes codant pour des protéines que de nombreuses bactéries, et *le concept de petite particule/petit génome qui définissait autrefois les virus n'est plus valide.* (Van Etten et al. 2010, p. 83 ; je souligne).

Ici, c'est donc essentiellement l'idée d'une petite taille (du génome et de la particule virale) qui devrait être modifiée dans le concept de virus. Pourtant, comme nous l'avons vu (voir le chapitre 5 de cette thèse), la taille n'est pas toujours un critère mentionné explicitement dans les définitions des virus proposées à partir des années 1960, et la définition de Lwoff notamment ne retient pas ce critère comme essentiel à la définition des virus.

D'autres auteurs vont plus loin en voyant dans les virus géants une certaine remise en cause de la frontière entre les virus et la vie cellulaire.

Les virus géants *brisent la définition classique des virus comme agents infectieux « filtrables »* car leurs virions ne passent pas les filtres bactériens, et ils oblitèrent toute frontière entre les virus et les formes de vie cellulaires *en termes de taille.* En effet, non seulement les particules des virus géants sont plus grandes que les

cellules de nombreuses bactéries et d'archées, mais en outre les génomes des Pandoravirus, les actuels détenteurs du record avec approximativement 2,5 Mb (Philippe et al. 2013), sont plus larges et plus diverses en contenu génétique que de nombreux génomes bactériens et archées, que ces génomes proviennent d'organismes parasites ou vivant librement (Koonin & Wolf 2008). La récente identification des Pandoravirus et des Pithovirus (Legendre et al. 2014) qui sont non seulement énormes du point de vue des standards de la virologie, mais qui de plus possèdent une structure de virion asymétrique encore jamais vue auparavant, montre que la réelle diversité des virus géants n'a été qu'effleurée. (Yutin et al. 2014, p. 38 ; je souligne)

Il est étonnant de constater que Natalya Yutin, Yuri Wolf et Eugen Koonin, rattachés au National Center for Biotechnology Information, à la National Library of Medicine et au National Institute of Health aux Etats-Unis, voient dans les virus géants une remise en cause d'une définition plutôt ancienne des virus : celle des virus filtrables (voir les chapitres 2 et 3 de cette thèse). Il semble que cette définition, au lieu d'être « classique », soit plutôt associée aux débuts des travaux sur les virus. Mais peut-être faudrait-il comprendre ici que l'idée que les virus sont filtrables est restée ancrée dans l'esprit des biologistes – plus que dans la ou les définitions officielles des virus après les années 1960. La petite taille des virus et le critère de filtrabilité qui est en grande partie liée à la question de la taille seraient donc des caractéristiques qui, sans être systématiquement ou explicitement inscrites dans les définitions des virus, seraient cependant étroitement associées au « concept » de virus, implicitement et peut-être de manière parfois inconsciente.

Il serait alors intéressant d'examiner, d'un point de vue presque psychologique⁸⁰, comment un concept et les idées qu'on y associe façonnent les objectifs de recherche,

⁸⁰ Faire la psychologie, ou la psychanalyse comme le voulait Bachelard, de l'esprit scientifique est bien sûr une tâche très délicate, ne serait-ce qu'étant donné les désaccords qui existent au sein même de la psychologie et de la psychanalyse. En outre, que cette tâche soit celle de l'épistémologue ou du philosophe des sciences peut également être discuté. Cela semble d'ailleurs être l'une des lignes de partage fortes, d'un point de vue historique, entre les traditions « française » et « anglo-saxonne » en philosophie des sciences. Cependant, nous pensons qu'il peut être intéressant d'examiner, avec beaucoup de précautions, la force des idées, la manière dont elles sont associées et les mécanismes de résistance psychologique qui accompagnent la recherche scientifique.

les découvertes et leurs interprétations. C'est ce qu'ont tenté de faire deux chercheurs étudiant l'impact des virus géants sur le concept de virus, en se référant notamment au concept d'obstacle épistémologique du philosophe des sciences Gaston Bachelard (Bachelard 1972 [1938] ; Claverie & Abergel 2016). Un obstacle épistémologique est une idée – une croyance, un préjugé ou même une connaissance – ou un ensemble d'idées qui empêche la progression du savoir scientifique, mais ce n'est pas un obstacle technique ou lié à un défaut de connaissance. Il s'agit davantage d'un obstacle psychologique ou affectif, lié notamment à la force avec laquelle certaines idées peuvent s'imposer à ou rester ancrées dans l'esprit d'un scientifique.

Ici nous nous concentrerons donc sur la manière dont Jean-Michel Claverie et Chantal Abergel, rattachés au Laboratoire d'Information Structurale et Génomique du CNRS à l'Université d'Aix-Marseille⁸¹, défendent l'idée qu'il faudrait repenser le concept de virus et la frontière entre virus et cellule – l'examen des virus géants conduisant les auteurs à proposer une conception « quantitative » et gradualiste de la vie (Claverie & Abergel 2016, p. 93) – et sur la manière dont ils utilisent le concept d'obstacle épistémologique de Bachelard pour analyser la position d'autres chercheurs.

Dans leur article de 2016, Claverie et Abergel soulignent un certain nombre d'obstacles épistémologiques ayant notamment retardé la découverte des virus géants. Rappelant par exemple que la découverte de Mimivirus *en tant que virus* (ainsi que la découverte d'autres virus géants) a été retardée de douze ans malgré de nombreuses tentatives de culture infructueuses, les auteurs interprètent ce retard comme le résultat non seulement d'un obstacle de nature physique (les virus géants sont retenus par les filtres laissant en général passer les virus), mais aussi comme le résultat d'une « barrière épistémologique inconsciente » liée notamment à l'association d'un virus avec l'idée d'une très petite taille – bien que le critère de taille ne figure pas dans la définition de Lwoff, comme le rappellent les auteurs (Claverie & Abergel 2016, p. 91).

Selon Bachelard, cela illustrerait l'influence malencontreuse d'une combinaison de deux types différents d'obstacles épistémologiques : « l'expérience première »

⁸¹ Jean-Michel Claverie est également rattaché à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille.

(Bachelard 1993, chapitre 2) d'Ivanovski découvrant un agent infectieux totalement invisible [au microscope optique], et la « connaissance générale » (Bachelard 1993, chapitre 3) érigeant en règle que tous les « virus » à venir devraient être, comme ceux déjà découverts, minuscules et non arrêtés par les filtres stérilisateurs. (Claverie & Abergel 2016, p. 91, note 1)

Les auteurs raisonnent de même pour expliquer la découverte tardive de Pandoravirus en raison de la forme inhabituelle de sa particule (en forme d'amphore et non icosahédrique comme c'est très souvent le cas des particules virales) (*Ibid.*, p. 91). Ainsi, de manière en partie inconsciente peut-être, les virologistes continueraient à associer un virus à l'idée d'une entité de petite taille passant les filtres. En l'absence de contre-exemple pendant de nombreuses décennies, il serait devenu « naturel » d'associer un virus à ces idées. Pourtant, rien n'empêche *a priori* un virus d'être plus grand, et d'être différent de ceux que l'on connaît déjà.

On retrouve ici un problème célèbre associé à la connaissance empirique, souligné notamment par le philosophe David Hume : le problème de l'induction (Hume 1999 [1748]). Généraliser sur la base des expériences passées ne peut jamais garantir que la généralisation sera absolument certaine, étant donné qu'il est impossible de faire toutes les expériences possibles ; donc d'anticiper les exceptions que pourrait rencontrer la règle générale. Cependant, comme le note Bachelard, l'esprit croit à la connaissance générale, avec une force plus ou moins importante. Cela peut conduire la croyance en la connaissance générale à devenir un véritable obstacle psychologique, en conduisant à interpréter les phénomènes en fonction de la règle générale.

Partant ainsi des virus géants et de la reconnaissance de leurs singularités, les auteurs montrent ensuite, comme ils l'avaient déjà soutenu auparavant, que les *Megaviridae* développent lors de leur phase intracellulaire un véritable, quoique temporaire, organisme (Claverie 2006, Claverie & Abergel 2009, Claverie & Abergel 2010). Ce qui conduit les auteurs à une telle affirmation, c'est d'abord le fait que, comme les organismes cellulaires, les virus géants exhibent une grande variété de tailles de génome, et que cette taille n'est pas corrélée à la taille de la particule virale,

deux virus géants pouvant avoir des particules virales de diamètre relativement similaires tout en ayant des génomes de tailles très différentes (Claverie & Abergel 2016, p. 92). Les auteurs associent alors la taille relative du génome d'un virus géant non au virion mais à la phase intracellulaire virale.

Par conséquent, le génome des virus géants n'est pas corrélé au virion, mais aux nombreuses fonctions que le virus doit réaliser une fois temporairement « vivant » dans la cellule hôte. (*Ibid.*, p. 93)

En outre, l'usine virale, comparable selon les auteurs à un organite construit à partir de l'information génétique virale et fonctionnant de manière indépendante du noyau cellulaire, rapproche encore les virus et les bactéries intracellulaires, permettant de penser le virus intracellulaire comme un organisme temporaire (*Ibid.*, pp. 92-93). Les auteurs ne font pas ici de distinction claire entre organite et organisme, à la différence de Lwoff dont ils étudient de près l'article de 1957, comme nous le verrons.

Enfin, un autre argument conduit les auteurs à voir dans le virus intracellulaire un organisme temporaire. Certains virus géants peuvent être eux-mêmes infectés par d'autres virus, les « virophages » tel Sputnik (*Ibid.*, p. 93 ; La Scola et al. 2008).⁸² Ce dernier argument est étrange et semble reposer sur l'idée que seul un être « vivant » peut être « parasité ». Cependant, il existe un grand nombre de perturbateurs affectant le fonctionnement d'entités non vivantes (membranes, protéines). Cet argument nécessiterait donc de préciser les différences précises qui existent entre le parasitisme (d'un être vivant) et la perturbation (chimique). Il a d'ailleurs été qualifié d'« argument faible » par López-García et Moreira, étant donné que

le même raisonnement pourrait être appliqué à des gènes singuliers qui seraient vivants parce qu'ils seraient parasités par des introns, etc. (López-García et Moreira 2012, p. 393)

⁸² Selon les auteurs, les virophages se distingueraient des virus satellites et des virus défectifs déjà décrits car ils n'auraient aucune relation de type « hôte-pathogène » avec l'hôte cellulaire. D'autres chercheurs ont cependant défendu l'idée que les virophages n'étaient pas différents des virus satellites (Krupovic & Cvirkaite-Krupovic 2011).

Néanmoins, le fait de pouvoir concevoir les virus géants comme *vivants* lors de la phase intracellulaire en raison de la structure et du fonctionnement de l'usine virale qu'ils réalisent conduit les auteurs non seulement à extrapoler des virus géants à tous les virus, considérés comme vivants par leur phase intracellulaire⁸³, mais cela les conduit ensuite à souligner l'importance de reconnaître qu'il existe différents degrés de dépendance – et de « vie » comme nous le verrons – au sein du monde viral.

En effet, bien que tous les virus soient des parasites intracellulaires « obligatoires » ou « absolus », les virus géants semblent *moins* dépendants de la cellule hôte que d'autres virus à ADN par exemple, du fait qu'ils réalisent une usine virale leur permettant de se répliquer sans le secours du noyau cellulaire. Les auteurs estiment donc essentiel de comprendre, certes de manière paradoxale en apparence, le parasitisme « absolu » des virus de manière quantitative et non qualitative. Ce n'est pas une question de tout ou rien mais une question de degré, et il faut « reconnaître que les virus exhibent des différences importantes dans leur dépendance vis-à-vis de la cellule hôte », différences qui permettent de les situer précisément le long d'une échelle (Claverie & Abergel 2016, p. 93).

Or la dépendance, et l'existence de différents degrés de dépendance, est quelque chose de fondamental au vivant. Les auteurs notent par exemple que les activités métaboliques sont

rarement encodées dans le génome d'un unique microorganisme mais requièrent souvent la collaboration de plusieurs d'entre eux, chacun apportant son propre savoir-faire. (*Ibid.*, p. 93)

Chaque être vivant a donc un certain niveau ou degré d'autonomie, et

il devient tentant de ranger les microorganismes cellulaires en fonction de leur niveau d'autonomie (restante) sur une échelle au sein de laquelle certains seront

⁸³ « Clairement distinguer entre le virion et le virus dans sa phase active intracellulaire *rétablit* immédiatement tous les virus (et pas seulement les géants) à l'intérieur du monde vivant » (Claverie & Abergel 2016, p. 93, je souligne). Le choix du terme « rétablir » peut surprendre, mais pourrait trouver une explication dans le fait que les auteurs considèrent que les virus ont été considérés vivants dans les tout premiers temps de leur découverte, mais qu'ils ont ensuite été exclus du monde vivant (Claverie & Abergel 2016, pp. 90-91).

considérés plus « vivants » que d'autres. La vie, d'ordinaire un concept binaire (un organisme est mort ou vivant) passe alors d'un sens qualitatif à un sens quantitatif. (*Ibid.*, p. 93)

Ainsi, c'est parce que les virus exhibent, comme les organismes cellulaires, des degrés différents dans leur autonomie, que les auteurs remettent en cause la division traditionnelle entre le monde cellulaire et le monde viral, incluant pleinement les virus dans le monde vivant.

Tout comme les microorganismes cellulaires font preuve de niveaux variés d'autonomie respectivement à leurs environnements (de l'autotrophie au parasitisme intracellulaire obligatoire), les virus à ADN font preuve d'une gradation dans leur autonomie vis-à-vis de la cellule hôte au sein de laquelle ils se répliquent [...]. Cela suggère véritablement que la notion de continuité entre des formes de « vie », allant des autotrophes cellulaires aux plus simples des virus, rejetée initialement par Lwoff avec son fameux aphorisme « les virus sont des virus » (Lwoff 1957, p. 240), pourrait être repensée de manière utile à la lumière à la fois des bactéries ultra-parasites récemment découvertes et des virus géants quasi-autonomes. Briser cette barrière épistémologique est le seul moyen de justifier la recherche de potentiels liens manquants qui sont simplement impossibles à concevoir au sein du paradigme actuel. (Claverie & Abergel 2016, p. 94)

La « barrière épistémologique » est ici, comme l'expliquent les auteurs, celle qui consiste à généraliser de manière hâtive. Mais il est difficile de voir exactement à quoi font référence ici les auteurs. Peut-être s'agit-il de la généralisation de l'idée de dépendance à tous les virus, sans degré ? Ou peut-être s'agit-il de la généralisation de l'idée d'autonomie à tous les vivants cellulaires, sans degré ?

En outre, on pourrait ici avoir des réserves sur l'analyse des auteurs, et objecter qu'il est possible qu'ils « surdéterminent » le sens de l'aphorisme de Lwoff et le poids qu'il a eu dans la pensée des biologistes. En effet, « les virus sont des virus » signifie d'abord que les virus sont une catégorie bien définie qu'on peut clairement distinguer des microorganismes tels les bactéries avec lesquelles ils étaient encore parfois

confondus au moment où Lwoff proposait sa définition (Lwoff 1957 ; voir le chapitre 5 de cette thèse). Il semble ainsi que le sens de cet aphorisme soit moins l'imposition d'une barrière *ontologique* stricte que la revendication d'une frontière *épistémologique* claire : il ne faut pas confondre virus et microorganisme.

Quant à l'impact d'un tel aphorisme et plus largement du « paradigme actuel » qui distingue clairement virus et cellule, on peut se demander si ceux-ci empêchent réellement de rechercher des « liens manquants » ou de potentiels intermédiaires entre les virus et les microorganismes connus, tels – comme l'indiquent ensuite les auteurs – des virus encore plus autonomes que les virus géants ou des microorganismes encore plus dépendants que les bactéries ultra-parasites connues. C'est là une question difficile car il est délicat de mesurer l'existence et la force d'un « obstacle épistémologique » comme celui que cherchent à identifier ici les auteurs, obstacle épistémologique qui consisterait à penser que virus et cellules sont séparés par une frontière nette et non graduelle. Identifier et mesurer un tel obstacle épistémologique exigerait une véritable « psychanalyse » de l'esprit scientifique, comme cherchait à le faire Bachelard dans le cadre notamment des sciences physiques (Bachelard 1972 [1938]). Il nous semble pourtant qu'il n'y a pas *a priori* de contradiction entre l'idée que virus et cellule sont deux catégories bien distinctes et l'idée que les virus comme les cellules puissent être placés le long d'un continuum en fonction de leur degré d'autonomie – et donc de « vie » selon les auteurs. L'obstacle épistémologique résiderait ainsi peut-être plus dans l'attribution de la vie – et donc de l'autonomie – aux seules cellules et organismes cellulaires que dans l'existence de deux catégories définies que sont les virus et les cellules (voir 6.2.3 sur la question de l'autonomie).

Les auteurs procèdent cependant à une véritable remise en cause du concept de virus tel qu'il a été proposé par Lwoff, dans l'objectif de réduire les écarts entre les définitions des microorganismes cellulaires et les virus, afin de permettre de penser la continuité entre les virus et les cellules (Claverie & Abergel 2016, pp. 96-97). Ainsi, des différents critères retenus par Lwoff, seul l'un d'eux – le fait que les virus ne possèdent

pas de ribosomes et utilisent ceux de la cellule hôte – resterait selon les auteurs « valide » (*Ibid.*, p. 97) quoique moins décisif qu'on ne pourrait le croire car on peut imaginer que « des bactéries parasites extrêmement réduites pourraient faire de même, rendant ce critère moins discriminant que ce qu'on pensait au départ » (*Ibid.*, p. 97).

Les auteurs n'entendent pourtant pas dissoudre les catégories de virus et de cellule en une seule catégorie. Leur objectif est de présenter une définition qui permette de rendre compte de la spécificité des virus par rapport aux cellules sans empêcher de penser leur continuité (et la recherche de formes intermédiaires du point de vue de l'autonomie). Claverie et Abergel choisissent ainsi comme critère distinctif entre virus et cellule la manière dont ils propagent leur génome, et proposent la définition des virus suivante :

Par conséquent, dans le sens le plus général, nous proposons de définir un « virus » comme une entité dont le génome est :

- 1) répliqué par un système de macromolécules qu'il ne code pas entièrement (parasitisme absolu)
- 2) disséminé en utilisant une structure métaboliquement inerte dont la maintenance ne requiert pas d'énergie. (Claverie & Abergel 2016, p. 97)

Cette définition inclurait selon les auteurs non seulement ce qu'on appelle couramment les virus, mais également des éléments génétiques mobiles tels les plasmides. Pourtant, le deuxième critère qui semble relatif à la capsid virale ne serait pas forcément rempli par les éléments génétiques mobiles. En outre, on pourrait se demander si les spores bactériennes par exemple ne seraient pas ici incluses. Le premier critère pourrait permettre de les exclure, mais à condition d'être précisé.

Claverie et Abergel partent donc d'une étude des virus géants pour défendre l'idée d'une continuité entre virus et cellules – sans vouloir pourtant dissoudre ces deux

catégories – continuité qui permet d'intégrer les virus dans le monde vivant.⁸⁴ La frontière entre le vivant et le non vivant est ainsi repensée de manière plus gradualiste. Les virus géants, et l'ensemble des virus, pourraient être conçus comme vivants. Mais faut-il pour autant les inclure dans l'arbre du vivant, et comment ? Claverie et Abergel ont soutenu au début des années 2000 l'hypothèse que Mimivirus pourrait constituer un quatrième domaine dans l'arbre du vivant (Raoult et al. 2004). En 2016, ils semblent toujours soutenir l'inclusion des virus géants dans l'arbre de la vie (Claverie & Abergel 2016, p. 92).

Nous présentons maintenant la manière dont différents chercheurs ont tenté d'argumenter précisément en faveur, ou contre, l'inclusion des virus géants dans l'arbre du vivant.

Les virus géants et l'hypothèse d'un quatrième domaine du vivant : entre preuves et réfutations

Nous avons déjà présenté la manière dont l'hypothèse d'inclure le premier virus géant découvert, Mimivirus, dans l'arbre du vivant, hypothèse formulée au début des années 2000 (Raoult et al. 2004), a pu être critiquée (voir la section 6.1.2 ; López-García & Moreira 2009, Moreira & Brochier-Armanet 2008). Mais plus récemment, certains chercheurs, dont certains déjà auteurs de l'hypothèse de l'inclusion de Mimivirus dans l'arbre du vivant, ont défendu la possibilité d'inclure l'ensemble des virus géants ou le groupe de virus (les NCLDV) auquel ils appartiennent dans l'arbre du vivant sous la forme d'un quatrième domaine (Boyer et al. 2010, Colson et al. 2011,

⁸⁴ Il faut noter que cette conception des virus géants, et des virus en général, comme vivants s'appuie sur une certaine conception de l'origine de ces virus, en particulier les virus géants, origine à partir de cellules qui auraient régressé. Pour les arguments des auteurs en faveur de l'évolution réductive/régressive, voir Claverie & Abergel 2016.

Colson et al. 2012, Desnues et al. 2012, Legendre et al. 2012, Nasir et al. 2012), bien distinct des trois domaines cellulaires reconnus depuis la fin des années 1970.⁸⁵

Mickaël Boyer, Mohammed-Amine Madoui, Gergory Gimenez, Bernard La Scola et Didier Raoult, chercheurs à l'Unité de Recherche sur les Maladies Infectieuses et Tropicales Emergentes (URMITE) du CNRS à la Faculté de Médecine de l'Université de la Méditerranée à Marseille (France), partent dans leur article du constat que les virus sont exclus de la classification du vivant en trois domaines pour deux raisons, qui sont « le manque d'évidence qu'ils [les virus] possèdent un noyau commun [core] de gènes et parce qu'ils n'ont pas de ribosomes » (Boyer et al. 2010, p. 1).

Les auteurs entendent pourtant montrer qu'il est possible d'inclure les virus – et certains d'entre eux en particulier – dans l'arbre du vivant sous la forme d'un quatrième domaine grâce aux analyses phylogénétiques de certaines protéines.

Dans notre étude, nous identifions un ensemble commun de protéines présentes dans toutes les formes de vie incluant les organismes cellulaires et les virus, en particulier les virus géants, et nous utilisons cet ensemble de protéines virales et cellulaires pour réaliser des reconstructions phylogénétiques. (*Ibid.*, p. 1)

On peut noter que les auteurs considèrent d'emblée les virus comme des « formes de vie », et même comme des organismes puisque les auteurs reprennent la distinction entre « organismes codant pour des ribosomes » et « organismes codant pour des capsides » proposée par l'un des co-auteurs de cet article de 2010, Didier Raoult, et le chercheur Patrick Forterre en 2008 (Boyer et al. 2010, p. 5 ; Raoult & Forterre 2008).

⁸⁵ En réalité, « bien qu'il soit largement admis que les Archées, les Bactéries et les Eucaryotes forment trois domaines distincts du vivant, deux hypothèses sont en compétition, plaçant les Eucaryotes soit comme un taxon frère des Archées – ce qu'on appelle l'arbre à trois domaines – soit comme émergeant à l'intérieur d'Archées paraphylétiques en tant que groupe frère des *Crenarchaeota* ou Eocytes – ce qu'on appelle l'hypothèse éocyte » (Williams et al. 2011, p. 1 ; Woese & Fox 1977 ; Lake et al. 1984 ; Archibald 2008). Un groupe est dit « paraphylétique » s'il contient l'ancêtre commun du groupe et tous les descendants de cet ancêtre sauf quelques-uns : le groupe est alors dit paraphylétique par rapport aux sous-groupes qui sont exclus alors qu'ils contiennent également des descendants de l'ancêtre commun.

Plus précisément, les auteurs étudient deux enzymes impliquées dans la synthèse des précurseurs de l'ADN présentes chez les cellules et les NCLDV (la ribonucléotide réductase « RNR » et la thymidylate synthase « TdS » de type ThyA), quatre enzymes impliquées dans la réplication et la réparation de l'ADN (l'ADN polymérase famille B « DNAP B », la topoisomérase II A « TopoIIA », l'endonucléase Flap « FEN » et le facteur Antigène Nucléaire de Prolifération Cellulaire « PCNA » ; PCNA et FEN n'étant pas présents chez les bactéries) et deux protéines impliquées dans le processus de transcription (l'ARN polymérase ADN-dépendante II « RNAP II », ubiquitaire, et le facteur de transcription II B « TFIIIB », absent des bactéries). Dans la quasi-totalité des cas, les arbres construits par les auteurs semblent indiquer l'existence d'un « clade viral » distinct des trois « clades cellulaires ». Par exemple, les phylogénies obtenues à partir des quatre enzymes impliquées dans la réplication et la réparation de l'ADN « soutiennent avec un haut degré de confiance l'existence d'un clade viral possédant une machinerie ancestrale de réplication de l'ADN bifurquant séparément des *Eukarya* et des *Archaea* » (Boyer et al. 2010, p. 3).

Cependant, il arrive que les reconstructions phylogénétiques enracinent les NCLDV au sein des eucaryotes, comme dans le cas de ThyA (*Ibid.*, p. 1). Dans ce cas, les auteurs « supposent, comme d'autres l'ont fait, que des échanges multiples de gènes ou des déplacements de gènes non orthologues ont eu lieu pendant la longue évolution entre les eucaryotes et les virus, obscurcissant la topologie » (*Ibid.*, p. 1).⁸⁶ Ainsi les auteurs interprètent les arbres où les NCLDV ne constituent pas un clade à part comme des topologies floues ou obscurcies et qui donc ne remettent pas en cause l'hypothèse que les NCLDV constituent un quatrième domaine du vivant. Si les auteurs considèrent que ces arbres ne réfutent pas leur hypothèse, c'est sans doute parce que les autres arbres qu'ils ont obtenus sont majoritairement en faveur de leur hypothèse.

⁸⁶ Les « autres » mentionnés dans cette citation sont Natalya Yutin, Yuri Wolf, Didier Raoult et Eugene Koonin (Yutin et al. 2009). Dans le cas de Didier Raoult, il ne s'agit donc pas tout à fait d'« autres » personnes. En revanche, nous verrons que parmi les « autres », certains chercheurs sont en désaccord sur l'affirmation que les NCLDV constituent un quatrième domaine du vivant (Yutin et al. 2014).

Mais s'ils maintiennent l'hypothèse d'un quatrième domaine « viral » du vivant, c'est peut-être aussi parce qu'ils ont cherché à confirmer les résultats obtenus à partir des phylogénies de l'ensemble de protéines commun aux domaines cellulaires (ou au moins deux d'entre eux) et aux NCLDV par un autre type d'arbre, une construction « phylétique », « basée sur la comparaison du répertoire génétique impliqué dans le stockage et le traitement de l'information » (*Ibid.*, p. 4).

Un dendrogramme a été construit à partir de la présence/absence des gènes respectifs de chaque virus et organisme cellulaire dans les bases de données des *Clusters of Orthologous Genes* (COGs) liés aux fonctions de traitement de l'ADN. La topologie de cet arbre basé sur le contenu génétique est en faveur de l'existence d'un clade contenant les NCLDV clairement distinct de ceux des *Eukarya*, *Bacteria* et *Archaea*. (*Ibid.*, p. 4)

Un tel arbre est compatible selon les auteurs avec les arbres construits sur la base de l'ARNr SSU (à la différence que ceux-ci n'incluent pas les virus), et également avec les arbres qu'eux-mêmes ont construits à l'aide de l'ensemble de protéines commun aux « virus » et aux trois domaines (ou deux au moins) cellulaires.

Les auteurs concluent ainsi leur étude :

Nos résultats attestent de l'existence d'une source unique et ancestrale de gènes permettant la biosynthèse de l'ADN dans les grands virus à ADN. En se basant sur l'étude de ces gènes, nous spéculons qu'ils sont apparus simultanément avec ou juste après l'émergence des lignées eucaryotes modernes. [...] Nous concluons que les arbres fondés sur les protéines ribosomales ne sont pas suffisants pour représenter toutes les formes de vie puisqu'ils n'incluent pas les virus. (*Ibid.*, p. 4)

Les auteurs lient ici la question de l'appartenance des virus au monde vivant avec celle de la nature des virus, mais il est délicat de savoir dans quel sens se fait l'implication. Est-ce parce que les virus sont un quatrième domaine du vivant pour les auteurs qu'ils sont vivants, ou est-ce parce qu'ils sont vivants qu'il faut les inclure dans l'arbre du vivant ?

Avant de présenter les travaux d'autres chercheurs sur l'hypothèse d'un quatrième domaine du vivant, nous voudrions souligner quelques aspects problématiques de l'argumentation des auteurs.

On constate dans l'article un glissement constant des NCLDV à « tous les virus ». L'objectif des auteurs semble être de montrer que « les virus » doivent être inclus dans l'arbre du vivant, mais leurs analyses s'appuient sur des gènes et protéines communs aux cellules et *aux NCLDV*, et non à tous les virus. De plus, on constate parfois un certain flou sur la notion d'arbre, puisque celui-ci est assimilé parfois à un « rhizome » (*Ibid.*, p. 5). En outre, les artefacts ou biais possibles liés aux reconstructions phylogénétiques semblent peu problématiques aux auteurs. Le problème de l'attraction des longues branches par exemple, un artefact sur lequel nous reviendrons, est certes mentionné par les auteurs mais non parce qu'il risque de rendre leurs arbres faux. Il est mentionné parce qu'il empêche simplement d'enraciner précisément un gène. « Le phénomène d'attraction des longues branches rend l'identification de la racine profonde exacte de chaque gène analysé difficile » (*Ibid.*, p. 6).

Enfin, les auteurs essaient bien de réinterroger l'idée que les virus ne sont pas inclus dans la classification du vivant car ils n'ont pas de ribosomes (la deuxième raison de l'exclusion des virus mentionnée au début de leur article), et montrent qu'on pourrait inclure les NCLDV sur la base de protéines communes autres que les protéines ribosomales. Mais ils ne donnent pas de réponse à la première raison ayant conduit à exclure les virus de l'arbre du vivant : on ne trouve pas – ou il n'y a pas de preuve de l'existence – de gènes communs à tous les virus. L'article ne répond donc pas à une objection faite à l'intégration « des virus » dans l'arbre du vivant (Moreira López-García 2009) et ne montre donc pas que « les virus » devraient être inclus dans l'arbre du vivant, mais que les virus géants et le groupe auquel ils sont rattachés (les NCLDV) pourraient constituer un quatrième domaine du vivant.

C'est précisément cette hypothèse précise des NCLDV comme quatrième domaine qui est remise en question par un certain nombre de travaux. Notamment, Tom A. Williams, T. Martin Embley et Eva Heinz de l'Institut pour les Biosciences Cellulaires et

Moléculaires de l'Université de Newcastle au Royaume-Uni (Williams et al. 2011) ont souligné un certain nombre de problèmes de méthode dans cette étude publiée en 2010. Certains biais résultant de signaux non-phylogénétiques dans les données n'auraient ainsi pas été correctement modélisés.

[Ces biais] incluent l'hétérogénéité compositionnelle⁸⁷ et l'homoplasie⁸⁸, qui peuvent mener au regroupement infondé de séquences similaires au niveau de leur composition et évoluant vite. Ici, nous montrons que ces alignements de gènes informationnels contiennent à la fois de l'hétérogénéité compositionnelle et de l'homoplasie qui n'ont pas été correctement modélisées dans l'analyse originale. En utilisant des modèles évolutifs plus réalistes qui correspondent mieux aux données, les arbres qui en résultent ne permettent pas de rejeter la simple hypothèse nulle par laquelle ces gènes informationnels, comme beaucoup d'autres gènes de NCLDV, ont été acquis par transfert horizontal à partir d'hôtes eucaryotes. Nos résultats suggèrent qu'un quatrième domaine n'est pas requis pour expliquer les données de séquences disponibles. (Williams et al. 2011, p. 1)

Par exemple, les auteurs montrent que l'étude originale de 2010 n'a pas suffisamment pris en compte le biais lié à « l'attraction des longues branches », un biais qui est pourtant loin d'être rare dans les reconstructions phylogénétiques (voir par exemple Philippe et al. 2000). Ce biais consiste à regrouper comme étant proches évolutivement des lignées qui en réalité ne sont pas proches. Un tel rapprochement erroné peut être fait lorsque les changements (moléculaires ici) accumulés au sein d'une lignée sont suffisamment importants pour donner

⁸⁷ L'hétérogénéité compositionnelle correspond à l'hétérogénéité de la fréquence de nucléotides (pour les séquences génétiques) ou d'acides aminés (pour les séquences de protéines) dans les séquences utilisées lors d'analyses phylogénétiques. Cette hétérogénéité ou différences de composition en nucléotides ou acides aminés des séquences peut conduire à de mauvais regroupements de séquences en rapprochant des séquences dont la fréquence en un nucléotide donné par exemple est identique ou proche, sans que ces séquences soient héritées d'un ancêtre commun.

⁸⁸ L'homoplasie, par opposition à l'homologie, désigne le fait qu'un état de caractère soit similaire chez différentes espèces mais sans que ce caractère soit hérité d'un ancêtre commun, contrairement à l'homologie. L'homoplasie conduit à regrouper ainsi des espèces sur la base de similitudes qui ne sont pas le signe d'une descendance commune. L'homoplasie peut correspondre à différents processus évolutifs, tels la convergence (une ressemblance apparue indépendamment dans deux taxons sans liens de parenté), le parallélisme (une ressemblance apparue indépendamment dans deux taxons proches) ou la réversion (retour d'un état dérivé d'un caractère à un état ancestral).

l'impression que cette lignée est proche d'une lignée correspondant à une « longue branche » c'est-à-dire ayant elle aussi accumulé de nombreux changements. Or la similitude dans le nombre et le type de changements accumulés dans les deux lignées peut très bien ne pas résulter d'une descendance commune entre les deux lignées. Cette similitude peut notamment résulter du fait qu'une lignée évolue très vite, accumulant ainsi beaucoup de changements, ce qui conduit à la rendre « proche » *du point de vue des changements* d'une lignée appartenant à une longue branche, mais sans être réellement « proche » au niveau évolutionnaire.

Les virus évoluant en général de manière assez rapide, et différentes séquences moléculaires extraites des trois domaines cellulaires pouvant elles aussi évoluer à des vitesses très différentes, comparer des lignées virales et des lignées cellulaires comporte donc le risque du biais de l'attraction des longues branches (Williams et al. 2011, p. 2). Or les auteurs montrent que même si l'étude originale n'a pas pris en compte ce biais, il est possible d'utiliser certaines « stratégies » pour minimiser ou éviter ce biais, en excluant les sites évoluant vite de l'analyse par exemple, ou en employant des modèles évolutionnaires qui améliorent la reconstruction phylogénétique en prenant en compte les biais possibles (Williams et al. 2011, p. 2).

Les auteurs ont donc analysé à nouveau les mêmes données mais à l'aide de modèles de reconstructions phylogénétiques plus capables de prendre en compte les caractéristiques de ces données (*Ibid.*, pp. 3-8). Ils concluent de cette nouvelle étude que les nouveaux modèles utilisés ne permettent pas d'exclure l'hypothèse du THG. Les séquences des NCLDV étudiées, selon leurs analyses, proviendraient donc plus probablement pour la plupart des eucaryotes – ou, dans certains cas, les auteurs affirment que les données utilisées ne permettent pas de conclure et de résoudre les relations entre ces virus et les eucaryotes.

Par conséquent, un quatrième domaine pour les NCLDV tel qu'il est proposé par Boyer et al. (2010), ou un rôle pour les NCLDV dans les origines des eucaryotes, n'apparaissent ni soutenus par, ni nécessaires pour expliquer ces données précises. (Williams et al. 2011, p. 9)

Ainsi, l'hypothèse d'un quatrième domaine du vivant n'est « pas nécessaire » selon les auteurs : des hypothèses plus simples et plus parcimonieuses (notamment celle des THG) permettent d'expliquer les données.

Il est intéressant de comparer cette analyse et réponse à l'article de 2010 (Boyer et al. 2010) à celle publiée un an plus tard par López-García & Moreira (2012, p. 395 ; voir également Moreira & López-García 2015). Après avoir souligné le fait que l'hypothèse d'un quatrième domaine du vivant formulée par Boyer et ses collègues était bien « testable », López-García & Moreira pointent, tout comme Williams, Embley et Heinz, des problèmes de méthode dans l'étude originale de 2010, tels le biais d'attraction des longues branches mais aussi le problème de l'échantillonnage.

Il est également très important d'inclure des séquences représentatives d'un bon échantillonnage taxonomique. De manière évidente, si les séquences d'un taxon auquel une séquence donnée appartient ne sont pas présentes dans l'analyse, cette séquence risque d'être située à la mauvaise place dans l'arbre phylogénétique. Il est donc essentiel d'inclure des séquences provenant des hôtes du virus ou de la famille de l'hôte pour voir si, oui ou non, les séquences virales se placent près de celles-ci. (López-García & Moreira 2012, p. 395)

Des problèmes de méthode sont ainsi également soulignés, mais la conclusion des auteurs n'est sensiblement pas la même.

En utilisant un meilleur échantillonnage de taxons et des modèles adéquats d'évolution de séquences, on peut montrer que la vaste majorité d'homologues de gènes cellulaires présents dans les virus géants correspondent à des transferts de l'hôte (ou des bactéries co-infectant le même hôte) à son virus ; et que les gènes des NCLDV ne forment pas un groupe monophylétique à la base des eucaryotes mais apparaissent au sein de l'arbre des eucaryotes proches de leurs hôtes respectifs [...]. Par conséquent, l'hypothèse que les virus géants des NCLDV forment un quatrième domaine du vivant qui peut être placé au sein de l'arbre organismal⁸⁹ du vivant peut être réfutée. (López-García & Moreira 2012, p. 396)

⁸⁹ L'emploi de l'adjectif « organismal » traduit clairement la position des auteurs sur l'arbre du vivant, compris comme un arbre retraçant l'histoire évolutive des organismes (et non des gènes). Plus

La conclusion est donc ici plus catégorique : les auteurs affirment non pas que l'hypothèse n'est pas « nécessaire » ou « requise », mais qu'elle est « réfutée » et n'a de ce fait « pas de légitimité scientifique » (López-García & Moreira 2012, p. 396). L'absence de légitimité scientifique ne veut pas dire ici que l'hypothèse est « non scientifique » car elle est bien testable, réfutable ; mais étant donné que l'hypothèse est réfutée selon les auteurs, elle ne peut plus être défendue.

La différence de conclusion entre les deux articles qui critiquent l'hypothèse du quatrième domaine illustre deux manières différentes de concevoir la réfutation des hypothèses scientifiques. Pour López-García & Moreira, la réfutation équivaut ici à l'élimination de l'hypothèse. Cette hypothèse scientifique pourrait donc être définitivement réfutée – alors qu'on considère généralement que l'inverse, à savoir la confirmation d'une hypothèse, n'est jamais définitive, car l'hypothèse est toujours susceptible d'être réfutée dans l'avenir, ou du moins modifiée. À l'inverse, la conclusion de Williams, Embley et Heinz ne conduit pas à rejeter définitivement l'hypothèse d'un quatrième domaine. Cette hypothèse reste pertinente scientifiquement, mais n'est pas nécessaire puisqu'on devrait lui préférer d'autres hypothèses qui expliquent mieux les données. Autrement dit, décider entre deux hypothèses peut correspondre soit à l'élimination de l'une des deux hypothèses, soit à la simple préférence de l'une sur l'autre.

D'autres auteurs se montrent en un sens plus agnostiques sur l'hypothèse des NCLDV comme un quatrième domaine du vivant. Par exemple, Matthieu Legendre, Defne Arslan, Chantal Abergel et Jean-Michel Claverie, rattachés au laboratoire d'Information Génomique et Structurale (CNRS, Université d'Aix-Marseille) et à

précisément, López-García et Moreira rappellent les débats sur la définition et l'existence de l'arbre du vivant dont nous avons parlé plus haut et argumentent en faveur de l'existence d'un tel arbre, arbre qu'ils définissent en insistant sur le fait qu'il s'agit d'une reconstruction de l'histoire évolutive des organismes cellulaires. « Un arbre de la vie peut être défini comme une représentation conceptuelle de l'histoire des organismes. Puisque les organismes et les cellules sont formés à partir d'organismes/cellules préexistants, cet arbre se construirait de manière basique par bifurcation successive de branches. Il y a peu de doute que la vie existante dérive d'un ancêtre commun, comme on peut le déduire de l'universalité de la biochimie et du code génétique. Par conséquent, un arbre universel de la descendance verticale des organismes doit exister parce que physiquement, les cellules dérivent des cellules » (López-García & Moreira 2012, p. 394). Le même argument est également présent chez d'autres chercheurs, comme nous l'avons vu (Brochier-Armanet et Gribaldo 2012).

l'Institut de Microbiologie de la Méditerranée (Marseille) soutiennent l'idée que les analyses phylogénétiques de virus géants permettent de penser que les NCLDV ont pour origine des cellules ayant régressé (et non une origine par échappement de gènes cellulaires et THG à partir d'organismes cellulaires). Mais tout en défendant une telle hypothèse sur l'origine des NCLDV, les auteurs ne pensent pas qu'il soit pour le moment possible de déterminer, à partir des reconstructions phylogénétiques utilisant des gènes présents à la fois dans les virus géants et au moins deux domaines cellulaires, si les NCLDV constituent un quatrième domaine du vivant ou s'ils sont enracinés dans le domaine des eucaryotes au sein duquel ils auraient rapidement divergé.

[...] ces reconstructions correspondent à une topologie d'arbre positionnant l'origine des virus géants soit à la racine même du domaine eucaryote, soit juste à l'extérieur de celui-ci. Actuellement, interpréter une telle topologie soit comme suggérant un quatrième domaine *versus* une séparation très ancienne à l'intérieur du domaine eucaryote reste une question de croyance personnelle et/ou de goût pour l'exposition dans les médias. (Legendre et al. 2012, p. 105)

Le ton relativement incisif des auteurs ici, laissant sous-entendre que les défenseurs de l'hypothèse des NCLDV comme quatrième domaine du vivant pourraient céder à la volonté d'être très médiatiques, est néanmoins accompagné d'une affirmation claire. Décider d'affirmer que les NCLDV représentent un quatrième domaine du vivant serait actuellement une décision *personnelle* plus que *scientifique*. C'est pourquoi ces auteurs restent agnostiques dans le sens où ils ne veulent ni affirmer ni réfuter l'hypothèse que les NCLDV constituent un quatrième domaine du vivant. Mais ils sont beaucoup moins agnostiques sur l'origine de ces virus : qu'ils constituent un quatrième domaine du vivant ou qu'ils soient apparus au sein du domaine des eucaryotes, les NCLDV ont des origines *cellulaires* (ils sont des produits de la régression d'ancêtres cellulaires). Ce point nous semble intéressant, car le positionnement des auteurs montre que l'hypothèse d'un quatrième domaine du vivant peut être interprétée de manières très variées. Notamment, certains chercheurs semblent considérer que si les NCLDV constituent un quatrième domaine du vivant, alors ce domaine est *viral* (Boyer et al. 2010, Colson et al. 2011 & 2012, Desnues et al. 2012) alors que pour d'autres

chercheurs, ce quatrième domaine du vivant serait davantage *cellulaire* (Legendre et al. 2012, Claverie & Abergel 2016).

Dans un article publié en 2014, c'est encore un autre sort qui est réservé à l'hypothèse selon laquelle les virus géants, et plus généralement les NCLDV, constitueraient un quatrième domaine du vivant (Yutin et al. 2014). Natalya Yutin, Yuri I. Wolf et Eugene V. Koonin, rattachés au National Center for Biotechnology Information, à la National Library of Medicine et au National Institute of Health à Bethesda aux Etats-Unis, interprètent l'hypothèse d'un quatrième domaine d'une manière particulière. Les auteurs ne cherchent en effet pas à examiner l'hypothèse que les virus géants (ou plutôt leurs ancêtres viraux) « constitueraient » un quatrième domaine du vivant, mais qu'ils « descendraient d'un quatrième domaine, probablement éteint, de la vie *cellulaire* » (Yutin et al. 2014, p. 38, je souligne). Comme l'indique également le titre même de leur article, « De l'Origine des virus géants à partir de virus à ADN plus petits et non à partir d'un quatrième domaine de vie *cellulaire* » (je souligne), les auteurs n'entendent pas critiquer l'hypothèse d'un quatrième domaine du vivant qui serait « viral ». Leur critique vise l'idée d'un quatrième domaine cellulaire comme origine des virus géants. Une telle interprétation est surprenante, car de nombreux défenseurs de l'hypothèse des virus géants comme un quatrième domaine du vivant semblent concevoir ce quatrième domaine du vivant comme viral et non cellulaire (Boyer et al. 2010, Colson et al. 2011, Desnues et al. 2012).

Le fait que Yutin, Wolf et Koonin visent ainsi une version cellulaire de l'hypothèse du quatrième domaine du vivant pourrait s'expliquer de plusieurs manières.

- 1) D'une part, l'arbre du vivant est peut-être conçu par ces auteurs comme une reconstruction phylogénétique des relations de parenté entre êtres vivants *cellulaires* : inclure les virus, même géants, n'aurait donc pas de sens. Cette hypothèse semble conforter par les positions de l'un des auteurs, Koonin, sur l'arbre du vivant face à la génomique (voir la section 6.3.1.1 ; Koonin 2009a).

2) Mais on pourrait aussi expliquer cette interprétation cellulaire de l'hypothèse du quatrième domaine en supposant que les auteurs « fusionnent » en quelque sorte deux hypothèses : celle selon laquelle les virus géants (les NCLDV en général) constitueraient un quatrième domaine (Boyer et al. 2010, Colson et al. 2011 & 2012, Desnues et al. 2012, Nasir et al. 2012), et celle selon laquelle ces virus géants proviendraient de cellules ayant connu une évolution régressive/réductive (Legendre et al. 2012, Nasir et al. 2012, Claverie & Abergel 2016). Ces deux hypothèses sont pourtant distinctes et soutenues par des chercheurs différents.

La lecture précise de l'article de Yutin, Wolf et Koonin permet en réalité de comprendre que les auteurs font une différence, mais sans l'explicitier réellement, entre deux versions de l'hypothèse d'un quatrième domaine *cellulaire* comme origine des virus géants – versions qu'ils critiquent également, bien qu'ils consacrent plus de temps à la critique de la seconde version. La première version affirme que les virus géants sont apparus au sein d'un quatrième domaine cellulaire du vivant par *évolution réductive à partir d'organismes cellulaires* : une telle version de l'hypothèse a bien été formulée par certains chercheurs (Legendre et al. 2011 ; Nasir et al. 2012).⁹⁰ La deuxième version confèrerait un autre sens au mot « origine » : le quatrième domaine cellulaire ne serait plus l'origine des virus géants au sens où *des cellules seraient les ancêtres des virus géants*, mais ce quatrième domaine cellulaire serait à l'origine des virus géants car c'est dans ce quatrième domaine du vivant que serait apparu l'ancêtre *viral* des virus géants, ancêtre qui aurait acquis de nombreux gènes dont certains universels, communs à toutes les formes de vie cellulaire. L'origine des virus géants n'est plus ici régressive, mais elle ne correspondrait pourtant pas davantage au modèle de l'échappement où des gènes cellulaires se seraient autonomisés. Les virus géants

⁹⁰ Les auteurs de cet article ne tranchent pas entre la possibilité d'un ancêtre viral ou cellulaire, mais ils argumentent en faveur d'une évolution réductive – et non par HGT – des virus géants (Nasir et al. 2012, en particulier pp. 15-16).

seraient apparus au sein de ce quatrième domaine par accréation de gènes à partir d'un ancêtre viral et des cellules de ce quatrième domaine (Yutin et al. 2014, p. 39).⁹¹

Ces deux versions de l'hypothèse du quatrième domaine cellulaire sont également critiquées par les auteurs par un certain nombre d'arguments. Plus précisément, on peut identifier deux séries d'arguments.

Une première série d'arguments s'appuie essentiellement sur l'étude comparative des gènes des différents membres des NCLDV et plus spécifiquement sur l'étude des gènes communs à tous les NCLDV ou « Megavirales ».

Les auteurs montrent tout d'abord que les virus géants – que les auteurs, contrairement à la plupart des chercheurs, n'identifient pas avec l'ensemble des NCLDV, les « virus géants » comprenant pour les auteurs les *Mimivirus*, les *Pithovirus* et les *Pandoravirus*, soit les virus appartenant aux NCLDV ou « Megavirales » et dont le génome dépasse les 500 kb – n'ont pas tous la même origine au sein du groupe des NCLDV ou « Megavirales ».⁹² Par exemple, les *Mimivirus* sont une famille distincte qui n'est que lointainement reliée aux *Phycodnaviridae*, alors que les *Pandoravirus* appartiennent à la famille des *Phycodnaviridae* au sein de laquelle ils ont un ancêtre commun avec les *Coccolithoviruses* (Yutin et al. 2014, p. 38). Le fait que les différentes familles de virus géants soient ainsi « dispersées » au sein des « Megavirales » ne rend pas impossible de penser que tous ces virus géants ont un ancêtre commun « viral géant », mais cela le rend plus difficile. Il faudrait expliquer pourquoi chaque groupe de virus géants est plus proche de virus à ADN plus petits qu'il ne l'est des autres groupes de virus géants.

⁹¹ Dans tous les cas, nous pensons que Yutin, Wolf et Koonin se concentrent sur la critique d'une version de l'hypothèse du quatrième domaine comme domaine *cellulaire* à partir duquel auraient émergé les virus géants, par évolution réductive à partir de cellules (première version) ou par accréation de gènes à partir d'un ancêtre viral (deuxième version) parce qu'une version cellulaire du quatrième domaine semble plus cohérente avec l'idée d'arbre du vivant qu'une version virale de cette même hypothèse.

⁹² Nous utiliserons ici l'appellation « Megavirales » car c'est celle qu'utilisent les auteurs. Mais comme ils le rappellent, cette appellation n'étant pas (encore) reconnue officiellement par l'ICTV, nous garderons les guillemets.

En outre, les auteurs montrent que les virus géants partagent peu de gènes entre eux, ce qui semble exclure la possibilité d'un ancêtre viral géant commun :

la pauvreté des gènes partagés par les différents groupes de virus géants exclut de manière effective leur origine à partir d'un ancêtre géant commun et les pertes importantes de gènes dans les virus plus petits qui leur sont liées. (Yutin et al. 2014, p. 47)

Les auteurs rappellent en outre qu'il est possible d'identifier un ensemble de gènes qui serait présent chez l'ancêtre des « Megavirales » et qu'à partir de l'analyse phylogénétique de ces gènes, on peut montrer que les virus géants ont pour origine des virus à ADN plus petits – et non d'anciennes cellules ou des virus eux-mêmes géants.

Des reconstructions évolutives ont attribué environ 50 gènes codant pour des fonctions virales essentielles au possible ancêtre commun des « Megavirales », bien que certains de ces possibles gènes ancestraux aient été perdus chez certains groupes de virus (Koonin & Yutin 2010, Yutin et al. 2009, 2013). [...] Des analyses phylogénétiques des gènes universaux des « Megavirales » révèlent des relations évolutives apparentes entre les virus géants et des virus plus petits. [...] Combinés avec les résultats des reconstructions évolutives s'appuyant sur les constructions phylétiques des gènes de « Megavirales » (c'est-à-dire les matrices de présence ou d'absence de gènes), ces relations suggèrent que différents groupes de virus géants ont pu indépendamment évoluer à partir de virus ancestraux plus petits. (Yutin et al. 2014, p. 39)

L'origine indépendante des différents virus géants à partir de différents virus plus petits s'oppose à l'hypothèse de leur origine cellulaire (Legendre et al. 2012, Claverie & Abergel 2016) et à l'hypothèse d'un ancêtre viral géant. Sur la question de l'origine virale des virus géants (à partir de virus à ADN plus petits), les auteurs rejoignent ainsi un certain nombre d'autres chercheurs (Filée et al. 2007, Filée et al. 2008, Filée 2009, Filée & Chandler 2010 ; López-García & Moreira 2012 ; Moreira & Brochier-Armanet 2008).

La deuxième série d'argument s'appuie cette fois sur l'étude non plus des gènes communs à tous les NCLDV ou gènes « ancestraux » – qui n'incluent aucun des gènes « typiquement cellulaires » présents dans les virus géants – mais justement sur l'étude des gènes typiquement cellulaires trouvés chez les virus géants, « gènes qui pourraient être considérés comme une preuve de la nature cellulaire de l'ancêtre commun des "Megavirales" dans l'hypothèse du quatrième domaine » (Yutin et al. 2014, p. 39).

Ce qui conduit les auteurs à critiquer l'hypothèse que les virus géants proviendraient d'un ancêtre viral ayant infecté un quatrième domaine du vivant, c'est, comme précédemment (Williams et al. 2011, López-García & Moreira 2012) le fait que cette hypothèse soit « falsifiée » par les analyses phylogénétiques (Yutin et al. 2014, pp. 39-43).

En tout, nous avons analysé les phylogénies de 13 gènes des « Megavirales » associés à la traduction, gènes qui sont largement représentés dans au moins deux domaines reconnus de la vie cellulaire et qui donc permettent un test efficace de l'hypothèse d'un quatrième domaine. Parmi ces gènes, seul l'un d'eux donne un arbre faiblement confirmé avec une topologie qui est formellement compatible avec l'origine des virus géants à partir d'un quatrième domaine cellulaire. [...] De plus, à chaque fois qu'un gène est présent dans plus d'une famille de « Megavirales », ces gènes viraux apparaissent comme étant polyphylétiques. [...] Collectivement, les résultats de cette analyse phylogénétique apparaissent incompatibles avec l'hypothèse d'un quatrième domaine et suggèrent plutôt fortement que les gènes cellulaires (presque) universaux ont été acquis par les virus géants à partir de leurs hôtes eucaryotes à différents stades de leur évolution. (Yutin et al. 2014, p. 43)

L'étude phylogénétique des gènes typiquement cellulaires présents chez les virus géants conduit ainsi le plus souvent à placer ces virus proches de leurs hôtes eucaryotes, ce qui suggère fortement une acquisition de ces gènes par les virus à partir de leurs hôtes (par HGT). Les gènes typiquement cellulaires que l'on trouve dans les virus géants sont ainsi polyphylétiques. Ils n'ont pas une seule origine (le quatrième domaine du vivant), ce qui les rendrait « monophylétiques », mais ils ont plusieurs

origines puisqu'ils semblent bien plutôt avoir été acquis par les virus géants à partir de leurs hôtes eucaryotes à différents moments de leur évolution (Yutin et al. 2014, p. 43).

Les auteurs concluent de leurs analyses que les virus géants n'ont ni pour origine un ancêtre cellulaire, ni un virus géant ancestral ayant infecté un quatrième domaine cellulaire. Les virus géants ont évolué indépendamment les uns des autres à partir de virus à ADN plus petits (appartenant aux « Megavirales »), essentiellement par un processus de gain intense de gènes (*Ibid.*, p. 47). Yutin, Wolf et Koonin envisagent bien une alternative à leur conclusion, alternative qui pourrait constituer une autre version de l'hypothèse du « quatrième domaine », mais ils rejettent cette alternative.

La seule alternative, quoique non parcimonieuse, au scénario du gain massif de gènes [par les virus géants] semble être l'émergence ancienne et indépendante de multiples virus géants ancestraux suivie par des pertes massives [de gènes] dans les branches menant aux plus petits virus existants [au sein des « Megavirales » du moins]. La délétion de larges portions (jusqu'à 20%) du génome de Mimivirus pendant la culture du virus dans les amibes a été rapportée (Boyer et al. 2011). Cependant, ces délétions suivent un processus particulier où les gènes sont perdus à partir des régions terminales du génome qui codent avant tout pour des protéines impliquées dans les relations virus-hôte. Un processus similaire de délétion impliquant des gènes non essentiels dans les régions terminales a été également observé chez d'autres membres des « Megavirales », en particulier chez les poxvirus (Kotwal & Moss 1988 ; Perkus et al. 1991). Il est peu probable que ce processus évolutif limité puisse produire les pertes importantes de gènes requises pour l'évolution de virus de taille modérée à partir de virus géants. (Yutin et al. 2014, p. 47)

Un scénario évolutif suggérant l'émergence multiple et indépendante de différents virus géants (ce qui selon les auteurs conduirait à postuler l'existence non pas d'un quatrième domaine mais de plusieurs autres domaines cellulaires), émergence suivie de pertes importantes de gènes permettant d'expliquer l'apparition de virus plus petits à partir des virus géants, est ainsi rejeté par les auteurs pour au moins deux raisons. Un tel scénario est peu probable du fait des délétions importantes de gènes qu'il suppose ;

et il n'est pas parcimonieux, puisqu'il implique davantage d'évènements évolutifs et qu'il conduit potentiellement à supposer plusieurs domaines cellulaires inconnus d'où viendraient les différents groupes de virus géants.

Pour toutes ces raisons, les auteurs considèrent que l'hypothèse scientifique, falsifiable « du quatrième domaine » (ou des « multiples domaines ») est donc réfutée (Yutin et al. 2014, p. 38, pp. 47-50).⁹³

Mais les auteurs font la distinction entre le « concept de quatrième domaine comme une idée générale et comme une hypothèse spécifique » (Yutin et al. 2014, p. 38).

En tant que notion générale, l'affirmation que les virus géants représentent un quatrième domaine de la vie se réfère simplement au caractère « semblable aux cellules » [*cell-like*] de ces virus en termes de taille des virions et des génomes et, en outre, à l'observation selon laquelle de nombreux gènes de ces virus n'ont pas d'homologues détectables : ils pourraient ainsi provenir d'une source inconnue. Formulé en termes aussi généraux, le concept du quatrième domaine ne permet pas de faire de prédictions falsifiables. À l'inverse, l'hypothèse spécifique du quatrième domaine s'enracine directement dans la définition originale des trois domaines de la vie cellulaire [bactéries, archées, eucaryotes]. [...] Le résultat de l'analyse phylogénétique des gènes universaux [présents chez les virus géants et dans au moins deux domaines cellulaires] est (au moins en principe) directement interprétable : le positionnement des gènes viraux hors des trois domaines

⁹³ Le fait de considérer l'hypothèse du quatrième domaine comme étant réfutée conduit alors les auteurs à raisonner sur la base d'une autre hypothèse, celle qu'ils considèrent comme étant beaucoup plus probable. Les virus géants seraient apparus à partir de virus à ADN plus petits. Prendre comme point de départ cette hypothèse permet alors de poser un autre problème et d'orienter la recherche dans une certaine direction. « Comprendre les facteurs qui ont mené à l'explosion du génome dans certaines lignées, mais pas toutes, de virus de protistes est d'un intérêt majeur. Il a été proposé que les grands virus et les virus géants évolueraient en suivant un modèle d' "accordéon génomique" où des phases d'expansion du génome alterneraient avec des phases de contraction (Filee 2013). Jusqu'à présent, la reconstruction du gain et de la perte de gène dans l'évolution des "Megavirales" n'a pas réussi à identifier des phases de forte réduction du génome. Pourtant, étant donné l'apparente prédominance de la réduction génomique dans l'évolution des formes de vie cellulaires (Wolf & Koonin 2013), l'existence de telles phases dans l'évolution des grands virus apparaît hautement probable et on peut s'attendre à ce qu'elles deviennent apparentes avec davantage de séquençage du génome de divers virus » (Yutin et al. 2014, p. 50).

traditionnels de la vie cellulaire est compatible avec l'hypothèse du quatrième domaine alors que leur positionnement au sein de n'importe lequel de ces trois domaines ne l'est pas. (Yutin et al. 2014, p. 39)

Le concept de quatrième domaine en tant qu'*hypothèse scientifique* est donc falsifiable – et falsifié pour les auteurs – mais le concept de quatrième domaine en tant qu'idée générale reste essentiel.

La réfutation de l'hypothèse ne diminue en rien la particularité fondamentale des grands virus à ADN et des virus en général. Au contraire, ces résultats soulignent la division fondamentale des organismes en formes de vie cellulaires et en agents égoïstes de type viral [*virus-like*]. (Yutin et al. 2014, p. 50)

Nous reviendrons dans la suite sur ce que les auteurs appellent « agents de type viral » et le statut accordé à ces entités, notamment dans le cadre d'une réflexion sur les origines de la vie et des virus (voir section suivante). Mais on peut noter ici d'une part que les auteurs font des virus (et des agents de type viral) des « organismes ». L'un des auteurs, Koonin, incluait déjà les virus dans le « biome » (sans accorder pourtant une grande importance à la question « les virus sont-ils vivants ? ») (Koonin et al. 2009 ; voir cependant Koonin 2012). D'autre part, les auteurs voient dans la réfutation d'une origine des virus à partir d'un domaine *cellulaire* un argument en faveur d'une nette séparation entre deux formes de vie voire d'*organisation* bien distinctes. Rétrospectivement, on peut aussi faire l'hypothèse que les auteurs ciblent une version *cellulaire* de l'hypothèse du quatrième domaine car leur analyse se situe dans un cadre conceptuel plus large visant à penser une origine virale non seulement des virus mais aussi de la vie en général (voir la section suivante).

Les auteurs concluent en soulignant les difficultés qu'il y a à classer – hors du cadre des approches phylogénétiques reconnues puisqu'ils rejettent la possibilité d'inclure les virus dans l'arbre du vivant – les entités « qui traversent les frontières traditionnelles », tels les virus géants, et le risque pour ces tentatives de classifications d'être arbitraires (Yutin et al. 2014, p. 50). Sans se positionner précisément et définitivement sur cette question que les auteurs exposent davantage comme un sujet

de réflexions à venir, Yutin, Wolf et Koonin réaffirment cependant, à travers l'examen de l'applicabilité du terme « domaine » aux virus, la distinction entre l'arbre du vivant comme construction s'appuyant sur des phylogénies de gènes universels, et les tentatives qui pourraient être faites de « classer » les virus avec les vivants.

Qu'il faille ou non appeler différentes classes de virus des domaines est une question de sémantique. On pourrait conseiller de conserver le terme [de domaine] pour son usage premier en tant que division fondamentale des organismes cellulaires identifiable à partir de phylogénies cohérentes de gènes universaux. Un tel conservatisme terminologique ne devrait certainement pas diminuer et ne diminuera pas l'impact de la recherche sur les virus géants qui comptent parmi les plus remarquables habitants de ce vaste monde. (Yutin et al. 2014, p. 50)

L'enjeu serait alors de donner une place aux virus (géants notamment, mais pas seulement) dans le monde vivant, mais autrement que par les phylogénies de gènes universaux retraçant l'histoire évolutive des organismes *cellulaires*, méthode qui ne peut fonctionner ici. C'est sans doute dans cet objectif que certains des auteurs ici, notamment Eugene Koonin, proposeront de prendre une « perspective virocentrique sur l'évolution de la vie » (Koonin & Dolja 2013, voir section suivante).

Nous avons montré que les débats sur l'inclusion des virus dans l'arbre du vivant pouvaient provenir de différentes manières de concevoir l'arbre du vivant (voir 6.1.2 et 6.3.1.1). Ces nouvelles analyses permettent de montrer que même dans le cadre d'un accord relatif sur l'arbre du vivant comme construction des relations phylogénétiques entre *organismes*, certains chercheurs proposent d'y intégrer les virus – en particulier les virus géants ou plus largement les NCLDV. Plusieurs constats importants peuvent être faits à partir de là.

Les chercheurs qui proposent d'inclure les virus dans l'arbre du vivant voient les virus comme des êtres vivants, voire comme des organismes vivants (par exemple Boyer et al. 2010). Cependant, certains chercheurs considèrent les virus comme des

(organismes) vivants sans pour autant inclure les virus dans l'arbre du vivant (Yutin et al. 2014). La conception de la *nature* des virus ne conduit donc pas nécessairement à défendre leur inclusion dans l'arbre du vivant.

En outre, la comparaison de l'argumentation de différents chercheurs montre que les débats se structurent non seulement autour des *méthodes* utilisées (pour les reconstructions phylogénétiques), certaines étant jugées plus appropriées à certains types de données que d'autres. Mais les débats s'articulent aussi autour du *choix des données* (échantillonnage, type de gènes étudiés, etc.) et de l'*interprétation* des différents arbres obtenus. En particulier, des résultats similaires peuvent être interprétés de manière très diverse, comme étant en faveur soit de l'origine des gènes typiquement cellulaires des virus géants à partir d'un quatrième domaine (viral ou cellulaire) du vivant, soit d'une origine de ces gènes à partir des hôtes eucaryotes (ou des bactéries les infectant) des virus géants, par THG.

Le poids des hypothèses de départ, avant même la réalisation des reconstructions phylogénétiques, semble ainsi souvent déterminant dans l'interprétation des résultats, ce qui soulève la question de l'objectivité de ces études scientifiques. Pourtant, les chercheurs tentent le plus souvent réellement d'examiner l'hypothèse adverse, afin de voir dans quelle mesure elle peut être défendue, si elle résiste aux objections et si elle est plus probable ou plus parcimonieuse que d'autres hypothèses. On ne saurait donc, sans simplifier, affirmer que les chercheurs sont « purement subjectifs » ici. L'objectivité scientifique est sans doute d'ailleurs moins l'apanage « d'un chercheur » ou « d'une étude » que le résultat de la confrontation et de l'interaction entre différents chercheurs sur un même objet ou problème. Nous avons, dans le chapitre 5, évoqué l'analyse de Popper à ce sujet, soulignant que « l'objectivité de la science n'est pas une question d'individu, intéressant les hommes de science pris à part, mais une question sociale qui *résulte de leur critique mutuelle*, de la division de travail amical-hostile entre scientifiques, de leur collaboration autant que de leur rivalité » (Popper 1979, pp. 82-83 ; je souligne).

Mais avant même de considérer l'objectivité comme une construction collective, il nous semble que chaque chercheur ou chaque équipe de chercheurs peut faire preuve d'objectivité. L'objectivité « individuelle » des chercheurs devrait, pensons-nous, être davantage jugée à l'aune de l'attention qu'ils consacrent à lire, écouter et comprendre les arguments qu'on leur oppose, plutôt qu'à leur croyance en une certaine hypothèse et à leur volonté de la défendre. Ainsi, la croyance subjective en une hypothèse n'est pas en elle-même incompatible avec une attitude objective face à l'examen des hypothèses et arguments adverses.

Cependant, l'examen de la manière dont les objets et les problèmes sont définis nous amène à un autre constat. Dans les débats autour de l'intégration des virus géants à l'arbre du vivant et de leur origine à partir d'un quatrième domaine, il est apparu que les chercheurs définissaient parfois très différemment les objets et les problèmes. Notamment, le « quatrième domaine du vivant » est parfois pensé comme cellulaire, parfois comme viral ; les « virus » dont il est question sont parfois « tous » les virus, parfois seulement les NCLDV, et parfois encore plus précisément les virus géants (définis de différentes manières selon les chercheurs) au sein des NCLDV. De ce flou sur les objets résulte un flou sur les problèmes : le problème de l'intégration des virus géants dans l'arbre du vivant est parfois celui de savoir s'ils ont pour origine des ancêtres cellulaires, ou celui de savoir s'ils ont des ancêtres viraux *constituant* un quatrième domaine du vivant, ou encore celui de savoir s'ils ont des ancêtres viraux *infectant* un quatrième domaine du vivant. Ces variations dans les définitions et dans les problèmes sont peut-être le signe d'un débat relativement jeune en train de se constituer et de se préciser, mais elles conduisent également à obscurcir les discussions.

Enfin, on peut se demander dans quelle mesure la formation des biologistes est ici déterminante. Le fait que Claverie et Abergel aient notamment pour objet d'étude les rickettsies contribue sans doute à leur défense d'une évolution réductive des virus géants à partir de cellules. De même, la plupart des systématiciens tombent en général d'accord sur les méthodes à employer et sur l'impossibilité d'inclure les virus (même

géants) dans l'arbre du vivant étant donné l'absence de gènes universaux. Mais cela n'empêche pas les variations dans les interprétations. López-García et Moreira (2012) critiquent l'hypothèse d'un quatrième domaine viral et refusent de voir les virus comme des êtres (ou organismes) vivants, alors que Yutin, Wolf et Koonin (2014) critiquent l'hypothèse d'un quatrième domaine cellulaire et conçoivent les virus comme des formes de vie (et des organismes) à part entière, bien que radicalement distincte des formes de vie cellulaires. Nous sommes donc obligés de constater que la formation des biologistes peut influencer leurs vues, mais sans les déterminer fortement et nécessairement.

Intégrer les virus dans des réseaux ou intégrer les virus (géants) dans l'arbre du vivant sous la forme d'un « domaine » ou les en exclure constitue l'un des aspects des discussions sur la place des virus dans le monde vivant et témoigne de différentes manières de penser l'intégration des virus dans l'histoire évolutive du « vivant ». Cependant d'autres manières de penser l'intégration des virus dans l'histoire évolutive des vivants sont discutées : il ne s'agit plus ici de penser en termes de classification phylogénétique mais en termes d'origines. Pour le dire autrement, la question n'est pas ici de savoir si les virus ou certains d'entre eux constitueraient une « branche » (un « domaine ») du vivant, mais de savoir *quels rôles* les virus ont pu jouer aux « racines » de la vie ou comment ils pourraient *permettre de penser* ces racines ou origines de la vie.

6.3.2. Virus et origines de la vie : comment les virus pourraient-ils être apparus avant les cellules s'ils en dépendent ?

Nous avons déjà examiné un certain nombre de scénarios concernant l'origine des virus et les liens possibles entre les virus et les origines de la vie (voir 6.2.2). Certains

de ces scénarios accordent des rôles importants aux virus dans les débuts de la vie cellulaire, ou plus exactement dans l'évolution ancienne des cellules.

Mais les scénarios contemporains examinés jusqu'ici ne supposent pas une apparition des virus *avant* les cellules car les virus sont généralement pensés comme des parasites intracellulaires obligatoires. Étant donné la dépendance stricte des virus envers les cellules, sans lesquelles ils ne pourraient se multiplier, les virus ne pourraient donc à proprement parler avoir un rôle *phylogénétique* dans les origines de la vie. Ils ne pourraient être une « étape » vers la vie cellulaire. Les virus ne pourraient qu'avoir des rôles métaphoriques – le virus étant pris comme une métaphore de la vie comme réplication par exemple – ou des rôles opérationnels – les différents mécanismes de réplication virale pouvant être pris comme modèles pour imaginer comment ont pu se répliquer des entités primitives (sur la classification des rôles historiquement accordés aux virus en rôles phylogénétique, opérationnel et métaphorique, voir Podolsky 1996 et les chapitres 2 et 3 de cette thèse).

On peut exprimer sous la forme d'un syllogisme le raisonnement qui conduit à rendre impossible l'attribution de rôles phylogénétiques aux virus dans les origines de la vie, syllogisme qui serait probablement accepté par de nombreux biologistes aujourd'hui (Kostyrka 2016, p. 139).

1. Les virus dépendent des cellules (aucun virus ne pourrait exister sans cellule ni avoir existé avant les cellules) ;
2. Rechercher la ou les origine(s) de la vie consiste à retracer l'apparition de la ou des première(s) cellule(s) ;
3. Par conséquent, les virus doivent être exclus des discussions sur les origines de la vie.

L'examen de scénarios anciens et récents attribuant aux virus des rôles métaphoriques et opérationnels permet de montrer que la conclusion d'un tel raisonnement (3) est hâtive. Les virus peuvent permettre de *penser* les origines de la vie cellulaire (rôles métaphoriques et opérationnels) alors même que l'on admettrait

qu'ils ne peuvent avoir précédé les cellules (absence de rôle phylogénétique). Mais les deux prémisses du raisonnement (1 et 2) rendent particulièrement problématique la possibilité d'un rôle phylogénétique des virus. Comment penser un rôle des virus dans l'émergence de la vie cellulaire si ceux-ci sont, d'un point de vue biologique, strictement dépendants des cellules ?

Certains scénarios actuels (Koonin et al. 2006, Jalasvuori & Bamford 2008, Koonin 2009b, Villareal & Witzany 2010, Koonin & Dolja 2013 ; Koonin & Starokadomskyy 2016 ; sur l'analyse de certains de ces scénarios, voir également Fisher 2010) remettent pourtant en question ces deux prémisses, comme d'autres scénarios l'avaient fait dans le premier 20^e siècle. Ces scénarios sont en général appelés « virocentriques ».⁹⁴ Notre objectif est ici de montrer sur quelle base ces scénarios s'appuient pour contester les deux prémisses et penser une origine des virus avant (ou pendant) les débuts de l'évolution cellulaire, et de préciser ce qui distingue les scénarios actuels des scénarios plus anciens.

6.3.2.1. Une approche structurale pour comprendre la virosphère, ses origines et son importance dans les débuts de la vie cellulaire

On peut prendre comme premier exemple les travaux de certains chercheurs adoptant une perspective structurale afin de mieux comprendre l'organisation de la « virosphère », les origines des virus et leurs liens avec les origines de la vie cellulaire (Benson et al. 1999, Bamford 2003, Benson et al. 2004, Bamford et al. 2005, Jalasvuori & Bamford 2008).⁹⁵

⁹⁴ Il faut noter cependant que le terme « virocentrique » est parfois appliqué plus largement (voir par exemple Moreira & López-García 2009), renvoyant non seulement aux scénarios donnant la primauté historique aux virus sur les cellules (« virus-first »), mais aussi à des scénarios conférant d'importants rôles aux virus après l'apparition des cellules, mais avant la divergence des trois domaines cellulaires ou avant l'apparition des cellules à ADN dans le cadre des scénarios envisageant la possibilité de l'existence de cellules à ARN (voir par exemple Forterre 2005).

⁹⁵ Il est important de préciser que le nom de Bamford est ici associé à deux personnes différentes : Jaana K.H. Bamford (1955-2016) et Dennis H. Bamford.

Dans un article de 2005, Dennis H. Bamford de l'Institut de Biotechnologie et du Département des Sciences Biologiques et Environnementales de l'Université d'Helsinki, Jonathan M. Grimes et David I. Stuart de la Division de Biologie Structurale du Wellcome Trust Centre for Human Genetics de l'Université d'Oxford, partent du constat que l'utilisation des séquences (de gènes et de protéines) pour reconstruire les liens de parenté entre les virus permet certes de résoudre les relations de parenté de virus relativement proches, mais ces séquences ne permettent pas de comprendre l'organisation générale de la virosphère, et en particulier les liens unissant des virus infectant des domaines cellulaires différents. En effet, aucun gène n'est commun à tous les virus. Les auteurs proposent alors d'utiliser des informations structurales (structure et repliement de la capsid, architecture du virion) pour mieux comprendre les relations évolutives entre virus. L'idée d'une telle approche vient essentiellement du constat étonnant d'une ressemblance dans le repliement des capsides d'un bactériophage et d'un virus d'eucaryote (Bamford et al. 2005, p. 655 ; Benson et al. 1999).

Or l'observation d'un nombre de plus en plus grand de ressemblances structurales entre des virus infectant des domaines cellulaires différents conduit les auteurs à supposer que les différents groupes de virus offrant des similarités structurales pourraient constituer de véritables « lignées », c'est-à-dire être proches évolutivement. En outre, puisque ces « lignées » regroupent des virus infectant des domaines cellulaires différents, on pourrait supposer que les ancêtres viraux de ces lignées seraient apparus avant la division des trois domaines cellulaires, c'est-à-dire avant LUCA (*Last Universal Common/Cellular Ancestor*), l'ancêtre des trois domaines cellulaires.

Un tel scénario fait apparaître les virus avant LUCA – mais non avant les cellules : il est ainsi délicat, à ce stade, de qualifier ce scénario de « virocentrique » au sens fort. Pourtant, nous montrerons juste après que l'approche structurale a conduit d'autres chercheurs à proposer un scénario davantage virocentrique. Mais avant cela, il faut souligner que l'idée de s'appuyer sur une approche structurale pour reconstruire les

origines et l'évolution des virus a suscité un certain nombre d'objections. Notamment, les ressemblances structurales entre virus infectant différents domaines cellulaires pourraient ne pas être le signe d'une parenté réelle, mais résulter d'une convergence évolutive ou de THG (Moreira & López-García 2009). Bamford, Grimes et Stuart répondent à ces deux objections.

Tout d'abord, les auteurs pensent que ces similarités structurales pourraient difficilement être la conséquence de THG.

Le principe d'assemblage d'un virus est un phénomène fondamental et semble être impliqué dans une myriade d'interactions qui ne sont pas aisément transférables par transfert horizontal de gène. [Ce principe d'assemblage] est considéré comme étant une partie ancestrale du virion et nous l'appelons le soi viral. (Bamford et al. 2005, p. 658 ; Bamford 2003 ; Benson et al. 2004)

D'autre part, l'hypothèse de la convergence évolutive leur apparaît peu crédible du fait que plusieurs caractéristiques structurales indépendantes se retrouvent être similaires chez les « lignées » virales qu'ils supposent.

Un contre-argument serait que les similarités structurales reflèteraient la convergence vers l'une des peu nombreuses solutions possibles au problème de la construction d'une capsidie viable. Les preuves vont de plus en plus contre l'hypothèse de la convergence. En effet, il y a fréquemment plusieurs caractéristiques indépendantes associées une lignée virale, plutôt que simplement la structure d'une unique protéine (par exemple, la structure du génome, le mécanisme d'encapsidation du génome, etc.). (Bamford et al. 2005, p. 661)

Ainsi, les ressemblances structurales étudiées par les auteurs seraient une base solide pour reconstruire les origines et l'évolution des virus. Pour justifier encore la solidité de leur hypothèse (selon laquelle la comparaison de la structure de la capsidie et de l'architecture du virion permet de manière fiable de regrouper des virus auparavant considérés comme non liés évolutionnairement), les auteurs notent que cette hypothèse est prédictive : elle a permis de repérer d'autres virus infectant des

domaines cellulaires différents mais possédant des repliements similaires. Ainsi, il est fortement probable que certaines lignées virales aient préexisté à la divergence des trois domaines cellulaires.

La conclusion logique qu'on peut tirer de telles observations est que chacune des lignées distinctes dont nous avons discuté est apparue à partir d'un ancêtre commun qui a existé avant que leurs organismes hôtes divergent, il y a quelques trois milliards d'années, pour former les actuels domaines du vivant. (Bamford et al. 2005, p. 661)

Les virus auraient donc existé avant LUCA, et ainsi contribué à certaines étapes de l'évolution des cellules (notamment la constitution des membranes cellulaires « modernes » ou encore l'invention de l'ADN, une idée que les auteurs reprennent à Forterre notamment ; voir section 6.2.2).

Mais dans un article publié en 2008 et co-écrit par Matti Jalasvuori et Jaana K.H. Bamford, rattachés au Département des Sciences Biologiques et Environnementales et au Centre des Nanosciences de l'Université de Jyväskylä en Finlande, les auteurs vont plus loin, en supposant non pas que les virus (modernes) aient pu apparaître avant les cellules, mais que des « proto-virus » ou entités « de type viral » [*virus-like*] aient pu existé avant les cellules et contribué à l'émergence des cellules (Jalasvuori & Bamford 2008).

Dans le scénario décrit dans cet article intitulé « La coévolution structurale des virus et des cellules dans le monde primitif », les auteurs adoptent également une perspective structurale, comme les auteurs de l'article étudié précédemment, mais cette perspective structurale n'est pas utilisée ici dans le but de reconstruire les relations de parenté entre virus. Elle a pour objectif de comprendre quelle contribution les virus ou plutôt les « proto-virus » ont pu apporter à l'évolution structurale des proto-cellules (émergence des parois cellulaires, évolution des composants de surface cellulaire et des membranes secondaires, etc.).

Les auteurs partent de l'hypothèse que les premières entités vivantes (les proto-cellules) étaient essentiellement constituées de molécules d'ARN capables de s'autorépliquer contenues dans des vésicules lipidiques abiotiques. Ce scénario s'enracine donc dans l'hypothèse du monde ARN primitif, et plus exactement du « premier » monde ARN, avant l'apparition des protéines (Gilbert 1986, Orgel 2004, Gesteland et al. 2006, Joyce & Orgel 2006, Ricardo & Szostak 2009, Fry 2000, Dworkin et al. 2003 ; sur l'hypothèse du monde ARN primitif, ses origines et son acceptation au sein de la communauté scientifique, voir par exemple Fisher 2010, pp. 133-134).

Les vésicules bourgeonneraient lorsqu'elles seraient remplies de ces molécules autorépliquatives, donnant ainsi naissance à une nouvelle vésicule contenant des molécules, vésicule qui pourrait fusionner avec d'autres vésicules contenant des « ressources » permettant aux molécules de se répliquer à nouveau. Les auteurs supposent alors que certaines de ces molécules auraient produit un segment d'ARN « alternatif » (le proto-virus ou entité « de type viral ») capable de s'intégrer dans la membrane et permettant de catalyser ou d'induire le bourgeonnement de la vésicule, ce qui permettrait aux molécules autorépliquatives d'accéder plus rapidement à de nouvelles ressources et de se propager plus rapidement. Les proto-virus ou entités « de type viral » seraient donc ces « ensembles de gènes » (Jalasvuori & Bamford 2008, p. 174) qui permettraient aux molécules autorépliquatives de se propager plus rapidement et aux proto-cellules de « communiquer » à d'autres proto-cellules certains changements, notamment dans la structure de la membrane.

Dans ce scénario, que les auteurs décrivent comme compatible avec la supposition faite par Woese (2002) d'une transmission essentiellement latérale et non verticale (de parent à enfant) du matériel génétique dans les premiers stades de l'évolution (Jalasvuori & Bamford 2008, p. 174), les proto-virus seraient ainsi des entités qui seraient répliquées au sein des proto-cellules (sans que les auteurs précisent comment cette répllication a pu avoir lieu). Mais ces proto-virus, certes égoïstes au sens où leur comportement biologique se ferait en vue de leur répllication, seraient comme le soulignent les auteurs, essentiellement inoffensifs pour les proto-cellules, pour

lesquelles ils seraient même un vecteur d'évolution important, transmettant de proto-cellule en proto-cellule les fonctions qui leur seraient bénéfiques.

Pourtant, on doit aussi noter que dans les débuts de la vie la plupart des virus n'étaient probablement même pas de dangereux facteurs pour les proto-cellules, mais que les virus efficaces favorisaient les capacités cellulaires semblables à celles qu'on observe aujourd'hui, puisque ces capacités rendaient la production de virus plus faciles. La formation, par exemple, de transporteurs membranaires auraient permis aux molécules énergétiques et aux nucléotides d'être transférés à l'intérieur de la cellule, ce qui en retour favoriserait la multiplication du virus. (Jalasvuori & Bamford 2008, p. 174)

Dans cet extrait, où les auteurs utilisent « virus » en lieu et place de « proto-virus », on peut remarquer une certaine forme de « symbiose » entre les proto-virus et les proto-cellules. Les auteurs n'emploient pas ce terme, qu'on pourrait choisir de réserver aux relations entre *organismes*. Pourtant Jalasvuori et Bamford décrivent les proto-virus (tout comme les molécules auto-répliquatives d'ARN) comme des « organismes », bien qu'ils ne définissent pas ce terme (Jalasvuori & Bamford 2008, p. 175). En effet, les auteurs remarquent par exemple que les proto-virus seraient restés des « organismes simples » parce qu'une fois qu'une fonction a été répandue dans toutes les proto-cellules, « il serait inutile pour les proto-virus de la porter encore » (Jalasvuori & Bamford 2008, p. 175).

Les auteurs décrivent donc les proto-virus comme essentiellement bénéfiques aux proto-cellules – et, inversant la perspective, décrivent celles-ci comme n'étant « rien de plus que des usines virales » (*Ibid.*, p. 175). Et c'est à partir de ce scénario d'apparition de proto-virus dans un premier monde ARN que les auteurs tentent de reconstruire l'origine des virus « modernes », situant celle-ci après l'apparition des protéines (deuxième monde ARN) et la caractérisant par un changement du comportement viral de « bénéfique » à « parasite ».

Finalement, les protéines deviennent capables de réaliser des tâches métaboliques hautement sophistiquées et il n'est plus avantageux aux proto-virus

de propager des gènes du métabolisme. Les cellules deviennent hautement indépendantes : elles peuvent collecter l'énergie et les biomolécules venant du monde extérieur et synthétiser des éléments nécessaires à partir de précurseurs variés. À ce moment-là, les virus généralement passent d'organismes bénéfiques à des parasites contre-productifs car alors ils peuvent commencer à simplement exploiter les ressources cellulaires, et le fait de répandre des gènes profitables n'aide plus leur réplication. (Jalasvuori & Bamford 2008, p. 177)

L'origine des virus modernes coïnciderait ainsi avec l'émergence de cellules hautement indépendantes. Mais l'apparition de virus davantage parasites aurait elle-même pour effet de faire apparaître des lignées cellulaires

car le taux de transfert horizontal de gène a diminué et les cellules ont commencé à s'isoler, isolement qui est une conséquence indirecte des mesures développées contre les infections virales : par conséquent, des lignées cellulaires (les précurseurs des bactéries et des archées) ont pu se séparer. (*Ibid.*, p. 178)

Les auteurs proposent ici l'idée que c'est en élaborant différents mécanismes de défenses contre les virus – devenus essentiellement parasites – que les cellules se seraient constituées en « lignées », chaque lignée étant caractérisée par ses propres mécanismes de défense.

Jalasvuori et Bamford admettent que leur scénario est très « hypothétique », mais argumentent néanmoins en faveur de la possibilité de le tester « dans un futur proche », notamment lorsqu'on sera capable de créer artificiellement des molécules autorépliquatives primitives, ou, avant cela, à l'aide de simulations virtuelles et de modèles computationnels par exemple (*Ibid.*, p. 179).

Dans le scénario présenté ici, nous avons souligné que ce ne sont pas pour les auteurs les virus « modernes » qui précèdent les cellules modernes, mais des « proto-virus », décrits comme des ensembles de gènes dont la réplication se fait au sein de « proto-cellules » (les proto-virus ne précèdent donc pas les proto-cellules : ils en dépendent). Mais on peut se demander pourquoi les auteurs appellent « proto-virus » ces entités génétiques primitives.

Il semble que les auteurs s'appuient sur certains traits des virus modernes pour nommer ces entités génétiques primitives des *proto-virus* : le fait que ces segments d'ARN alternatifs soient capables de s'intégrer dans la membrane par exemple, un virus moderne pouvant lui aussi entrer dans la membrane cellulaire, bien que les mécanismes soient complètement différents. Les *proto-virus* ont également en commun avec les virus modernes d'être mobiles, de « se répandre » et d'infecter (des proto-cellules ou des cellules selon les cas), au sens où ils intègrent de nouvelles (proto-)cellules et modifient leur fonctionnement.

De manière un peu surprenante, ce n'est pas du tout parce que ces entités « de type viral » seraient des parasites que les auteurs choisissent de les appeler « *proto-virus* ». Leur comportement envers les proto-cellules serait bien plutôt bénéfique selon les auteurs. Ceci semble indiquer que le parasitisme n'est pas pour les auteurs un trait *essentiel* de la définition des virus. Et en effet, le parasitisme au sens non de « dépendance obligatoire » mais aussi sens de « pathogène » n'est pas un trait nécessaire des virus modernes. Le comportement bénéfique des *proto-virus* n'est en rien en contradiction avec les connaissances actuelles sur les virus, bien que historiquement les virus aient plus souvent été considérés comme des pathogènes. De nombreux travaux ont en effet montré que les virus sont très souvent mutualistes ou du moins non nécessairement – et non constamment – pathogènes, pouvant ainsi jouer des rôles essentiels dans les mécanismes immunitaires et de défense de l'hôte, dans son évolution, dans son développement et dans sa capacité à se maintenir dans un environnement ou à envahir de nouveaux environnements (voir par exemple Villareal 2005, Ryan 2007, Roossinck 2008, Ryan 2009, Villareal 2009, Ribet & Heidmann 2010, Roossinck 2011, Bao & Roossinck 2013, Pradeu 2016c, Villareal 2016).

C'est donc probablement par analogie entre certains aspects du fonctionnement des virus modernes et de celui des *proto-virus* supposés que les auteurs les appellent des « *proto-virus* ». Mais c'est sans doute aussi en raison de l'importance que les auteurs accordent aux virus dans l'évolution. En effet, les auteurs notent d'ailleurs que

les virus sont parfois négligés dans les modèles évolutionnaires en raison de leur nature non vivante. Pourtant, la question de savoir si les virus sont des organismes vivants ou inanimés n'est qu'une question de sémantique [*schematics*], et s'appuyer sur de tels arguments ne permet pas de produire une véritable compréhension en biologie. (Jalasvuori & Bamford 2008, p. 179)

Les auteurs considèrent ici que la question du statut d'être vivant ou d'organisme vivant des virus n'est donc qu'une question de mots et ne devrait pas avoir valeur d'arguments dans les discussions sur les rôles des virus dans les origines et l'évolution de la vie. L'essentiel est ainsi, selon eux, de déterminer la place des virus dans les modèles évolutionnaires.

Les auteurs s'appuient donc sur une approche structurale pour penser les rôles « phylogénétiques » que des proto-virus ont pu avoir dans l'émergence des cellules modernes. On peut cependant se demander si le rôle attribué aux proto-virus n'est pas plus proche d'un rôle opérationnel que d'un rôle phylogénétique. Les virus semblent en effet ici servir essentiellement de modèle, de support pour une analogie, permettant notamment de penser une évolution essentiellement « horizontale » des proto-cellules, de nouvelles fonctions étant transportées de proto-cellules en proto-cellules par des entités capables de quitter la proto-cellule « infectée » (mais sans la tuer) pour « infecter » une nouvelle proto-cellule avec ces nouvelles fonctions. Mais ces entités ne sont pas à proprement parler des virus, du moins si l'on considère que la présence d'une particule virale composée d'une capsid est un élément essentiel pour parler de « virus » ou même de « proto-virus ».

Afin d'examiner plus précisément comment les virus peuvent intervenir dans des scénarios d'origines de la vie « virocentriques », nous souhaitons ici examiner les travaux de chercheurs qui qualifient eux-mêmes leur scénario de « virocentrique ».

6.3.2.2. Génomique comparative et approche virocentrique des origines de la vie

Dans un article intitulé « L'ancien monde viral et l'évolution des cellules » et publié en 2006, Eugene V. Koonin (Centre National pour l'Information biotechnologique, National Library of Medicine, Etats-Unis), Tatiana G. Senkevitch (Laboratoire des Maladies Virales du National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institute of Health, Bethesda, Etats-Unis) et Valerian V. Dolja (Département de Botanique et de Pathologie Végétale, Center for Genome Research and Biocomputing de L'Oregon State University, Etats-Unis) font l'hypothèse d'un monde viral ancien, existant avant les formes de vie cellulaire, en réponse à une observation problématique.⁹⁶

L'approche des auteurs est essentiellement fondée sur la génomique comparative. Celle-ci a d'une part permis de montrer qu'aucun gène n'est partagé par tous les virus – ce pourquoi on considère que les virus sont, comme ensemble, polyphylétiques : ils n'ont entre eux aucun ancêtre commun, et ont plusieurs origines. Pourtant, les données de la génomique comparative montrent d'autre part que plusieurs gènes sont partagés par de nombreux groupes de virus très différents – ces virus possèdent des stratégies de répllication et d'expression génétique très variées, des tailles de génome très différentes et des hôtes eux-mêmes très variés. Cette observation conduit les auteurs à considérer ces gènes partagés par de nombreux virus très différents comme des gènes « typiquement » ou « spécifiquement » viraux [*hallmark genes*], codant pour des protéines elles-mêmes typiquement virales présentes dans de nombreux virus différents. Comme le soulignent les auteurs, cette observation est problématique : ces gènes et ces protéines *ne sont pas supposés*, étant donné la diversité virale, être partagés par des virus très différents et ne semblant donc pas avoir la même origine (Koonin et al. 2006, p. 1).

⁹⁶ Nous ferons en particulier référence ici aux travaux d'Engène Koonin, qui semble être le premier auteur de l'expression « scénario du monde viral primitif » (par exemple Koonin 2009b), et parce que son nom revient dans la majorité des publications sur le sujet, à la différence d'autres chercheurs. Néanmoins, les articles sont majoritairement écrits à plusieurs, et les recherches que nous présentons ici sont avant tout le résultat d'un travail collectif.

On pourrait alors faire l'hypothèse que ces gènes viennent des hôtes cellulaires des virus – et ce qu'il faudrait alors expliquer, c'est pourquoi ces gènes se retrouvent chez des hôtes cellulaires très différents. Cependant, les auteurs montrent que ces gènes ne se trouvent dans aucune forme cellulaire de vie – ou plus exactement, seuls des homologues très distants des gènes typiquement viraux peuvent être trouvés dans les organismes cellulaires (Koonin 2009b, p. 57 ; Koonin et al. 2006). Il est donc très improbable selon les auteurs que ces gènes typiquement viraux aient pour origine des gènes cellulaires qui auraient été transférés aux virus.

L'hypothèse d'un monde viral ancien est alors une manière de rendre compte de la présence de ces gènes dans de nombreux virus existants.

La plus simple explication de la présence de protéines typiques impliquées dans la réplication virale et dans la formation des virions dans une large variété de virus mais dans aucune des formes de vie cellulaire semble être que ces dernières n'ont en réalité jamais possédé ces gènes. On peut plutôt penser que les gènes typiques [des virus] sont probablement plus anciens que les cellules et descendent *directement* du pool primitif des éléments génétiques de type viral [*virus-like*]. (Koonin 2009b, p. 60)

Avant d'examiner les objections possibles à cette hypothèse, plusieurs remarques peuvent être faites.

D'une part, l'observation de gènes « typiquement » viraux absents des formes de vie cellulaire et l'hypothèse qui en découle – celle de l'existence d'un monde viral ancien comme source de ces gènes – conduisent à rejeter deux hypothèses souvent proposées pour expliquer l'origine des virus : celle d'une origine des virus par échappement de gènes cellulaires et celle d'une origine des virus par évolution réductive à partir d'organismes cellulaires. Ces deux hypothèses supposent, quoique de manière très différente, une origine cellulaire des gènes viraux. Or l'hypothèse du monde viral ancien part de l'idée que les gènes typiquement viraux ne sont pas et n'ont jamais été cellulaires.

D'autre part, il faut noter l'emploi de l'expression « pool primitif des *éléments génétiques de type viral* » par Koonin dans la citation ci-dessus, expression qui situe ce scénario dans le cadre plus large des scénarios d'origine de la vie centrés sur la réplication et l'évolution (approches « nucléocentriques ») plutôt que sur le métabolisme (approches « cytoplasmiques » ; Kamminga 1980 & 1988 ; voir également le chapitre 2 de cette thèse). Cette expression conduit à se demander quelles entités sont réellement supposées par les auteurs dans le « monde viral primitif ». On pourrait d'abord penser que le « monde viral ancien » n'est pas pour les auteurs constitué de « virus » à proprement parler, mais d'entités « de type viral ». S'il en est ainsi, alors on peut se demander si ce scénario, comme le scénario précédent, accorde un véritable rôle phylogénétique aux *virus*, ou si les virus servent davantage de métaphore ou de modèle opérationnel. Pourtant, les auteurs *incluent* les virus dans les « entités de type viral » : le monde viral n'est donc « en aucun cas limité aux virus typiques codant pour des capsides » (Koonin & Dolja 2013), mais il les comprend. Le choix du terme « virus » pourrait alors être la conséquence du fait que les virus constituent des métaphores de la vie (primitive ici) peut-être plus parlantes que les « entités génétiques de type viral ». Mais Koonin et Dolja justifient autrement ce choix.

En toute prudence, il aurait été plus approprié de parler du « monde des divers éléments génétiques égoïstes », mais par simplicité et pour des raisons historiques également, nous gardons l'expression originale de « monde viral. » (Koonin & Dolja 2013, p. 551)

Les raisons historiques dont il est question ici peuvent inclure le fait que les virus se soient déjà vu accorder des rôles phylogénétiques dans des scénarios plus anciens d'origines de la vie (voir le chapitre 2 de cette thèse).

Quoi qu'il en soit, le mot « virus » n'est donc pas pris simplement comme une métaphore d'entités génétiques primitives « vivantes » ou simplement comme un modèle opérationnel permettant de penser le fonctionnement de ces entités génétiques primitives *par analogie* avec les virus actuels. L'ancien monde « viral » renvoie bien à l'existence de véritables virus primitifs au milieu d'autres « éléments

génétiques égoïstes ». Il y a donc ici une différence importante avec le scénario précédent. Les virus (et « éléments génétiques de type viral ») n'ont pas besoin pour les auteurs de cellules ni même de « proto-cellules » pour exister – conception qui est également partagée par d'autres chercheurs, et notamment Luis Villareal et Guenther Witzany (Villareal & Witzany 2010). Les virus pourraient donc avoir existé sous la forme d'éléments génétiques égoïstes entourés d'une capsidie alors même que les cellules n'existeraient pas encore. En outre, les virus sont ici fondamentalement vus comme des parasites génétiques : dès lors qu'un système génétique existe, des parasites de ce système peuvent exister. Ainsi, en utilisant le mot « virus » pour décrire de telles entités, les auteurs étendent la définition de « virus » à tout parasite génétique associé à une capsidie, *que le système génétique parasité soit ou non intégré à une cellule moderne ou même ancienne.*

Dans ce cadre, les virus se voient bien attribuer divers rôles phylogénétiques, touchant aux mécanismes de réplication notamment. Par exemple, comme Forterre qui attribue aux virus un rôle essentiel dans l'invention de l'ADN (voir 6.2.2), Koonin et Dolja pensent que « les éléments rétro-transcripteurs ont fourni les moyens pour la transition entre ARN et ADN » (Koonin & Dolja 2013).⁹⁷ Mais les virus à ARN proprement dit ont pu également contribuer à l'invention de mécanismes et de molécules de réplication. En outre, les virus en particulier pourraient avoir ouvert la voie, par l'invention de la capsidie, à l'existence des membranes complexes qu'on observe chez les cellules actuelles et, avant cela, avoir donné naissance à des formes primitives de compartiments.

Tout comme la réplication du génome des agents de type viral peut être vue comme le terrain d'essai original des stratégies de réplication, dont deux ont été ensuite recrutées par les deux lignées majeures des formes de vie cellulaires, les particules virales ont pu par leur évolution être le « laboratoire » pour le test

⁹⁷ La différence ici avec l'idée de Forterre est notamment que ce ne sont pas les rétrovirus pour Koonin et Dolja qui sont responsables de la transition entre ARN et ADN, mais les rétro-éléments ancestraux, dont les rétrovirus dérivent. En outre, l'invention de l'ADN par les virus est pensée ici comme possible dans un contexte où les cellules n'existent pas encore, alors que Forterre soutient que c'est dans un monde déjà peuplé de cellules (à ARN) que les virus ont pu inventer l'ADN.

d'outils moléculaires [*devices*] qui ont été ensuite incorporés dans la membrane des cellules émergentes. (Koonin 2009b, p. 56)

Il est intéressant de noter ici que les rôles phylogénétiques ne se limitent pas pour les auteurs à la seule réplication et que les auteurs ne s'attardent pas uniquement sur le composant génétique des virus. Tous les composants de la particule virale se voient potentiellement attribués des rôles phylogénétiques.

À ces rôles phylogénétiques sont associés des rôles opérationnels, puisque l'examen des stratégies de réplication des virus actuels (virus à ARN en particulier) et de différentes formes de capsides pourraient donner des indices sur les étapes menant aux premières cellules. En revanche, les virus en tant que tels ne jouent pas chez ces auteurs le rôle de métaphore de la vie, car la vie primitive imaginée par les auteurs est essentiellement pensée comme le résultat de l'interaction des virus et agents de type viral au sein de réseaux eux-mêmes situés au sein de compartiments inorganiques (Koonin & Martin 2005, Koonin et al. 2006, Wolf & Koonin 2007 ; voir également Eigen 1971, Szathmáry & Demeter 1987). La compartimentation est en effet considérée comme nécessaire à l'émergence de la vie pour les auteurs, car elle permet la concentration de suffisamment de substrats et d'éléments génétiques pour une réplication et une évolution effectives (Koonin et al. 2006).

Par conséquent, les formes de vie primitives, incluant probablement LUCA, sont conçues comme des ensembles complexes d'éléments génétiques habitant des compartiments inorganiques. (Koonin 2009b, p. 53)

La vie ici n'est donc en aucun cas considérée comme synonyme de « vie cellulaire. »⁹⁸ Et même si les auteurs considèrent en un sens la question « qu'est-ce que la vie ? » comme étant « inutile » ou « vide » (« *without substance* »), leur scénario est sous-tendu par une conception gradualiste de la vie allant des réseaux les plus simples de réplicateurs primitifs aux cellules modernes (Koonin & Starokadomskyy

⁹⁸ On pourrait cependant se demander si les ensembles complexes d'éléments génétiques habitant des compartiments inorganiques ne pourraient pas être considérés comme des proto-cellules. Ceci nous amène à des questions délicates : qu'est-ce qu'une cellule, exactement ? Et dans quelle mesure une « proto-cellule » peut être différente des cellules actuelles et malgré tout être bien appelée « proto-cellule » ?

2016 ; pour une discussion et une défense des conceptions gradualistes de la vie, voir par exemple Bedau 2012, Malaterre 2010a & 2010b, Bruylants et al. 2010).

Ainsi, ce scénario conteste d'une part la deuxième prémisse du syllogisme, soit l'idée que l'origine de la vie corresponde à l'origine de la première cellule. Sur ce point, les auteurs ne font pas figure d'exception, d'autres biologistes ayant pensé l'origine de la vie comme étant distincte et antérieure à l'émergence de la première cellule (voir par exemple Eigen 1993). Mais les auteurs remettent également en question la première prémisse du syllogisme, soit le fait que les virus dépendent nécessairement des cellules. Dans ce monde ARN primitif où les entités génétiques de type viral qui ont précédé les cellules sont conçues comme des « répliqueurs » (Koonin & Starokadomskyy 2016), les virus sont les descendants directs de parasites génétiques dépourvus de capsides, tels les viroïdes ou les plasmides. Et « les virus à ARN simple brin de sens positif sont alors des descendants directs du monde ARN-protéine primitif » (Koonin & Dolja 2013, p. 550 ; sur les rôles des virus à ARN comme « vestiges » du monde ARN, voir Fisher 2010).⁹⁹

Ce scénario virocentrique peut soulever, et a soulevé, un certain nombre d'objections. En effet, l'hypothèse d'un monde viral ancien est-elle nécessaire pour expliquer l'existence des gènes typiquement viraux ? Ces gènes pourraient par exemple venir des domaines cellulaires existant, mais le taux d'évolution rapide des virus aurait effacé les ressemblances (les homologues) avec les gènes cellulaires, ou alors ces gènes que l'on retrouve dans des virus très éloignés et très différents pourraient avoir été acquis par transfert horizontal de gènes (Moreira & López-García 2009, López-García & Moreira 2012). Moreira & López-García considèrent donc que ces gènes partagés ne sont ni une preuve de l'apparition des virus *avant le dernier*

⁹⁹ Le « sens » d'une molécule d'acide nucléique (ADN ou ARN) ou sa « polarité » se réfère à la nature de son rôle (codant ou non par exemple). Les virus à ARN simple brin positif (sens de lecture de la molécule 5' – 3') sont des virus dont le matériel génétique fonctionne à la fois comme un génome et comme un ARN messenger ; l'ARN de ces virus peut être directement traduit en protéines par les ribosomes de la cellule hôte. Ces virus, qui correspondent au Groupe IV de la classification de Baltimore, incluent de nombreux virus, dont certains très connus tels les rhinovirus responsables du rhume, le virus de l'hépatite C, le West Nile virus, le virus de la dengue, ou encore les coronavirus (notamment SARS). Source : https://en.wikipedia.org/wiki/Positive-sense_single-stranded_RNA_virus

ancêtre cellulaire commun – soit après l'apparition des cellules mais avant la divergence des trois domaines (Benson et al. 2004, Rice et al. 2004) ni une preuve de l'apparition des virus *avant les premières formes de vie cellulaires* (Koonin et al. 2006). Les auteurs identifient deux causes pouvant expliquer la présence de gènes, de protéines et de motifs structuraux semblables dans des lignées virales distinctes.

La première est la convergence. La plupart des capsides virales adoptent un petit nombre de structures géométriques simples si bien que leurs structures protéiques tertiaires sont sujettes à de fortes contraintes. Ainsi, la probabilité que des protéines convergent vers des repliements similaires pour s'adapter à ces contraintes est loin d'être négligeable. [...] / La seconde alternative est le transfert horizontal de gène (THG), qui peut déplacer des gènes entre des espèces extrêmement éloignées. Le THG semble être fréquent chez les virus, ce qui pourrait expliquer pourquoi des virus différents partagent les mêmes gènes. En raison du THG, spéculer sur l'antiquité de lignées virales juste parce qu'elles partagent un ou un petit nombre de gènes communs pourrait être une erreur. Un THG intensif pourrait brouiller le contenu génétique des lignées virales au point que leurs identités s'effacent dans un court laps de temps. Par conséquent, des taux élevés de THG sont un énorme problème lorsqu'on essaie de reconstruire les histoires évolutives virales autres que celles de lignées récentes et compactes. (Moreira & López-García 2009, p. 308)

À ces objections, Koonin, Senkevitch et Dolja ont répondu en s'appuyant sur plusieurs arguments (Koonin et al. 2009). Par exemple, les auteurs ne pensent pas que le THG chez les virus soit un obstacle à la reconstruction de leurs histoires évolutives.

Le THG entre virus est un phénomène qui peut être prouvé. Cependant, le THG n'est pas si fréquent au point d'oblitérer le signal de l'évolution verticale, même parmi les bactériophages à queue [*tailed*] qui sont notoirement sujets à la mobilité génétique. De plus, des THG entre virus ayant des stratégies de réplication différentes, tels les grands virus à ADN et les virus à ARN brin positif, n'ont pas été détectés ; et pourtant ces virus partagent des gènes typiquement viraux. Par conséquent, l'explication la plus parcimonieuse de l'existence de gènes

typiquement viraux qui sont partagés par un nombre énorme de virus mais qui ne possèdent que des homologues distants parmi les gènes cellulaires est qu'ils sont des reliques d'une évolution pré-cellulaire. (Koonin et al. 2009, p. 1)

Les auteurs considèrent ainsi que ni la convergence, ni le THG ne sont des explications satisfaisantes de l'existence de gènes typiquement viraux répandus dans des groupes de virus souvent considérés comme éloignés évolutionnairement. Mais on pourrait aussi faire l'hypothèse que ces gènes proviennent de domaines cellulaires ayant aujourd'hui disparus – hypothèse qui serait probablement rejetée par Yutin, Wolf et Koonin (2014) du fait qu'elle est d'un point de vue phylogénétique moins parcimonieuse que les hypothèses impliquant uniquement les trois domaines cellulaires existant, mais qui est défendue par certains chercheurs (Banda 2009a & 2009b ; voir 6.2). Enfin, on pourrait également imaginer que ces gènes viendraient encore une fois de cellules, mais de cellules à ARN. Cependant, Koonin, Senkevitch et Dolja rejettent la possibilité de l'existence de cellules à ARN, notamment en raison de l'instabilité de l'ARN (Koonin et al. 2006, p. 10).

Koonin et ses collègues rejettent ainsi l'objection d'une origine *cellulaire* des gènes typiquement viraux – quel que soit le contenu précis de cette hypothèse d'une origine cellulaire des gènes typiquement viraux (domaine cellulaire existant ou ayant disparu ; cellules à ADN ou ARN). Nous sommes ainsi d'accord avec le chimiste, historien et philosophe des sciences Susie Fisher, membre de l'Open University of Israël (Département des Sciences Naturelles) pour penser que Koonin et ses collègues jugeraient ces hypothèses « cellulaires » moins plausibles que celle d'une origine des virus avant les cellules, car de telles hypothèses conduiraient à supposer un « scénario *ad-hoc* non parcimonieux » (Fisher 2010, p. 136), « telle la perte concertée, dans toutes les formes de vie cellulaires connues, des gènes typiques [des virus] ou leur dérivation à partir d'une lignée cellulaire majeure et éteinte » (Koonin et al. 2006, p. 9 section « Conflicting concepts », *cit. in* Fisher 2010, p. 136).

Dans un article de 2016, le biologiste Marc van Regenmortel a émis un tout autre type d'objection visant l'aspect *spéculatif* des scénarios portant sur les origines de la

vie, et en particulier ceux incluant les virus – que ces scénarios soient virocentriques au sens fort comme le scénario examiné ici qui accorde des rôles phylogénétiques aux virus, ou qu'ils soient virocentriques en un sens moins fort, n'accordant aux virus « que » des rôles métaphoriques et/ou opérationnels. *Spéculatif* ici renvoie à l'idée qu'on ne peut pas tester les hypothèses faites au sein d'un scénario donné.

Selon van Regenmortel, s'il est vrai que l'étude des virus actuels peut fournir des informations et permettre d'élaborer des hypothèses sur l'émergence de la vie, on ne pourra pas discriminer entre ces hypothèses (van Regenmortel 2016). Les données fournies par les reconstructions phylogénétiques des histoires évolutives des virus, par leur biochimie et leurs structures peuvent en effet mener à des scénarios très distincts sur les origines de la vie et des virus. Mais les données sont insuffisantes pour permettre de décider quel scénario est plus crédible. Ce problème, connu en général comme le problème de la sous-détermination empirique des théories (ici des scénarios sur les origines de la vie), réside dans le fait que le même ensemble de preuves empiriques ou de données peut également « confirmer » ou appuyer des scénarios très différents. Pourquoi donc spéculer sur les rôles des virus dans les origines de la vie si tous les scénarios élaborés à partir des données sont également possibles et si on ne peut donner la faveur à aucun car ils sont empiriquement sous-déterminés ?

Avant de montrer comment Koonin en particulier apporte un certain nombre d'arguments contre cette objection, on peut noter que d'autres chercheurs ont soulevé la question de la testabilité et de la réfutabilité des scénarios virocentriques, en particulier de celui proposé par Koonin et ses collègues. Selon López-García et Moreira, « [...] l'hypothèse selon laquelle des entités s'auto-répliquant de type virus ont précédé les cellules est scientifiquement valide quoique non testable » (López-García & Moreira 2012, p. 396). « Scientifiquement valide » semble ici traduire l'idée que le scénario est compatible avec les données et qu'il est possible et cohérent. Mais pour les auteurs, il reste impossible à tester.

En outre, Fisher semble comme van Regenmortel douter de la possibilité de discriminer entre les différents scénarios « virocentriques » proposés (Fisher examine

en particulier deux scénarios, celui proposé par Forterre et ses collègues, et celui proposé par Koonin et ses collègues).

Aujourd'hui, les virologistes croient que les résultats de l'analyse computationnelle des séquences de protéines et de polynucléotides des cellules et de leurs virus demandent de repenser les hypothèses portant sur les origines [des virus et des cellules]. Pourtant, la masse de données génomiques actuellement à disposition des chercheurs est *largement ouverte à l'interprétation, justifiant la construction de scénarios évolutifs distincts*. (Fisher 2010, p. 138. Je souligne)

À l'objection de la sous-détermination empirique, on pourrait en général répondre que cette sous-détermination empirique pourrait n'être que temporaire, de nouvelles données – et peut-être d'une nature différente de celles déjà obtenues – pouvant être obtenues dans le futur. En outre, il est probablement impossible de prouver qu'une telle sous-détermination est forte et définitive (nous renvoyons ici à l'article de la Stanford Encyclopedia of Philosophy sur la sous-détermination empirique des théories scientifiques : Kyle 2017).

Koonin en particulier répond dans une certaine mesure aux deux objections présentées ci-dessus, celle de la sous-détermination empirique (et de la possibilité de discriminer entre différents scénarios) et celle de la testabilité.

Dans un article de 2009 portant sur l'origine des cellules et des virus et sur « le scénario du monde viral primitif », Koonin compare ce scénario à ceux proposés par d'Hérelle et Haldane (Koonin 2009b ; voir le chapitre 2 de cette thèse). En particulier, Koonin voit entre son scénario et celui de Haldane un certain nombre de points communs, notamment l'idée qu'un « stade viral » aurait précédé l'émergence des cellules¹⁰⁰ et l'idée que les virus ou plutôt des agents semblables aux virus pourraient permettre de penser les premières entités capables de s'autorépliquer. Mais une

¹⁰⁰ L'interprétation du scénario proposé par Haldane peut poser problème, car il n'est pas facile de déterminer si Haldane ne prêtait aux virus que des rôles opérationnels (voir le chapitre 2 de cette thèse ; Podolsky 1996) ou s'il leur conférait également un rôle phylogénétique, comme le laisse penser l'idée de « stade viral » (voir Fisher 2010, pp. 123-4).

différence essentielle sépare selon Koonin ces deux scénarios, car le scénario qu'il propose s'appuie sur les données empiriques fournies notamment par la génomique comparative. En ce sens, le scénario de Koonin serait beaucoup moins *spéculatif*, et les données permettraient selon lui de véritablement prouver que les virus ont existé avant les cellules, car cette hypothèse est nécessaire pour expliquer la présence de gènes typiquement viraux, la coexistence de deux machineries distinctes de réplication de l'ADN ou encore la présence de deux chimies membranaires distinctes chez les archées et les bactéries (Koonin 2009b, p. 60).

Ainsi, selon l'auteur, son hypothèse est nécessaire pour expliquer les données, et son scénario peut être discuté autrement que de manière simplement « théorique » ou spéculative. Bien qu'il admette que ce scénario soit « spéculatif » (Koonin 2009b, p. 57), Koonin considère que les données de la génomique comparée fournissent une base réelle pour l'interprétation et la réfutation, ce qui rend son scénario « au moins en partie réfutable et potentiellement testable » (Koonin 2009b, p. 61).

6.2.3.3. D'où viennent les désaccords sur les rôles des virus dans les origines de la vie ?

Cette analyse détaillée de certains scénarios virocentriques, de certaines objections qui leur sont faites et des réponses que leurs auteurs ont pu apporter nous permet de comprendre plus clairement, au-delà des différences de méthodes (entre l'approche structurale de Jälsuuri et Bamford et l'approche plus génomique de Koonin et de ses collègues par exemple), d'où viennent les désaccords. Dans le passage suivant, López-García et Moreira soulignent certains points qui nous semblent au cœur des désaccords.

Bien qu'on puisse concevoir que les virus soient apparus très tôt dans l'évolution (c'est-à-dire juste après les cellules ou au cours de l'évolution cellulaire), *ils ne peuvent pas être apparus avant les cellules ou les stades pré-cellulaires qui peuvent être parasités par les virus*. Les affirmations selon lesquelles les virus sont

vivants et précèdent l'évolution cellulaire peuvent être comprises *uniquement dans le cadre d'une conception strictement génétique de la vie* fondée exclusivement sur la propriété d'évolution et utilisant la définition du terme « virus » comme *une métaphore très souple [relaxed] pour des entités s'auto-répliquant – chose que les virus, à strictement parler, ne sont pas*. (López-García & Moreira 2012, p. 396, je souligne)

Cette analyse illustre selon nous deux premières sources de désaccords : un désaccord sémantique sur le sens qu'on peut donner au terme « virus » et un désaccord sur la manière de concevoir la vie, entre perspective nucléocentrique et perspective métabolique.

(1) Selon López-García et Moreira, le terme virus ne peut désigner des entités précédant les cellules ou les stades pré-cellulaires, car la dépendance des virus envers les cellules (pour leur réplication et leur évolution notamment) est *constitutive* de la définition des virus : c'est un trait essentiel de cette définition. Un virus ne saurait donc être un parasite d'un système génétique non cellulaire pour ces auteurs comme pour d'autres, tels Forterre ou Bandea, alors que cela est tout à fait envisageable pour Koonin et ses collègues. Mais López-García et Moreira critiquent ici également le fait d'utiliser le mot « virus » de manière métaphorique pour désigner des entités s'auto-répliquant, ce que font par exemple Jalasvuori et Bamford. En effet, ces auteurs n'affirment pas, à la différence de Koonin et ses collègues, que des virus tels qu'on les connaît ont précédé les cellules, mais ils parlent néanmoins de « proto-virus ». Il semble que pour López-García et Moreira, ce choix de vocabulaire introduit plus de confusion qu'autre chose.

(2) Dans quelle mesure la dichotomie entre perspectives nucléocentrique et cytoplasmique détermine-t-elle les désaccords entre chercheurs sur les rôles des virus dans les origines de la vie ? López-García et Moreira affirment également dans la citation ci-dessus qu'on ne peut soutenir que les virus ont précédé les cellules hors du cadre d'une conception de la vie centrée sur l'évolution (et la réplication), soit une conception nucléocentrique de la vie. En effet, il semble nécessaire d'admettre que la

réplication puisse apparaître avant le métabolisme cellulaire pour défendre une apparition des virus avant les cellules. López-García et Moreira (2012) défendent eux une perspective cytoplasmique, où le métabolisme et la compartimentation sont des prérequis pour permettre l'émergence de la réplication. Sans la capacité de s'isoler un minimum de l'extérieur et de transformer des matières extérieures en énergie, comment un système primitif pourrait-il se répliquer ? Une perspective métabolique ou cytoplasmique de la vie semble ainsi rendre de fait impossible de penser une apparition des virus avant les cellules, puisque même l'appareil génétique des cellules n'a pu apparaître qu'une fois la compartimentation et le métabolisme apparus.

Pourtant, cette conclusion est à nuancer légèrement. Les perspectives nucléocentrique et cytoplasmique disposent aujourd'hui chacune d'arguments solides, et la question se pose de savoir dans quelle mesure ces deux approches de l'origine de la vie sont incompatibles et si elles pourront être réconciliées dans un futur proche (Kostyrka 2014). Nous avons d'ailleurs présenté des analyses cherchant à dépasser l'opposition entre ces deux perspectives (Morange 2002, Dupré & O'Malley 2009). Mais sans se projeter trop rapidement dans le futur des sciences biologiques, futur qu'il est toujours hasardeux de vouloir prédire avec certitude, on peut, en examinant certains scénarios proposés aujourd'hui, questionner la pertinence ou les limites de la dichotomie entre perspectives nucléocentrique et cytoplasmique.

D'une part, les scénarios qui accordent aux virus des rôles dans les origines de la vie (phylogénétiques, opérationnels et/ou métaphoriques), scénarios qui sont virocentriques au sens fort (rôles phylogénétiques) ou non (rôles métaphoriques et/ou opérationnels), peuvent certes être qualifiés pour la plupart de « nucléocentriques », étant donné l'insistance placée sur la réplication et l'évolution. Mais la perspective développée par Forterre et ses collègues par exemple pourrait difficilement être classée comme « génétique » ou « métabolique », car l'auteur adopte avant tout une conception cellulaire de la vie, où le métabolisme et la réplication sont tout aussi importants et « imbriqués ». De plus, la perspective de Koonin et ses collègues nous semble également questionner, quoique de manière différente, la pertinence de la

dichotomie entre scénarios nucléocentriques et cytoplasmiques. Certes, le scénario décrit par Koonin et ses collègues est majoritairement centré sur la réplication et l'étude des réplicateurs. Néanmoins, les réseaux d'agents génétiques contenus dans des compartiments inorganiques pourraient d'une certaine manière réaliser les fonctions essentielles d'un métabolisme primitif (transformation de la matière à partir d'énergie et pour créer de l'énergie). Ainsi, si la dichotomie entre perspectives métabolique et génétique est intéressante d'un point de vue heuristique, elle nous semble parfois devoir être nuancée. Les désaccords entre les chercheurs sur les rôles possibles des virus dans les origines de la vie pourraient ne pas être entièrement explicables dans le cadre de cette dichotomie.

D'autre part, il ne semble pas contradictoire de conférer aux virus des rôles opérationnels dans le cadre de scénarios donnant la priorité au métabolisme. Les virus pourraient malgré tout permettre de faire des hypothèses sur certaines étapes de l'évolution des mécanismes de réplication par exemple, quand bien même cette évolution est pensée comme ne pouvant être antérieure logiquement et chronologiquement au métabolisme. Cependant, López-García et Moreira n'affirment pas l'incompatibilité de la perspective cytoplasmique avec les rôles *opérationnels* des virus mais avec les rôles *phylogénétiques* des virus. On peut alors se demander s'il est strictement impossible d'accorder, même dans une perspective métabolique, des rôles phylogénétiques aux virus. Si ceux-ci sont définis comme des parasites génétiques, ils pourraient avoir parasité des systèmes (non encore cellulaires) possédant un métabolisme rudimentaire par exemple.

Mais comme nous l'avons vu, López-García et Moreira considèrent que cet emploi du mot virus pour désigner des entités s'auto-répliquant ou des parasites génétiques d'entités non cellulaires serait incohérent avec la définition de ce qu'est un virus. De plus, on pourrait se demander si un système non cellulaire et non « proto-cellulaire » pourrait posséder un « métabolisme », même rudimentaire. Les compartiments contenant des réseaux d'entités génétiques postulés par Koonin et ses collègues pourraient-ils réellement posséder un métabolisme rudimentaire ? Devrait-on pour

cela les appeler des « proto-cellules » ? Tout cela pose la question de la définition du métabolisme¹⁰¹, dont nous avons déjà vu qu'il pouvait être conçu comme une réalisation individuelle (cellulaire, organismale) ou collective (voir 6.2.3). Et surtout, cela conduit à se demander si l'on peut dissocier le métabolisme de la cellule : est-il possible, étant donné les connaissances actuelles en biologie, d'imaginer un métabolisme, même très rudimentaire, avant l'apparition des cellules ou même des proto-cellules ?

La question des rôles phylogénétiques que pourraient avoir les virus dans des scénarios cytoplasmiques d'origine de la vie souligne ainsi l'importance du sens des mots (virus, cellule et proto-cellule, métabolisme par exemple), mais nous soutenons que ce n'est pas qu'une question de sémantique. Ce qui est en jeu ici, c'est de déterminer ce qu'on peut imaginer comme vie primitive à partir de la vie telle que les biologistes la connaissent aujourd'hui. Et nous pensons que c'est là une source majeure de désaccord entre les chercheurs.

(3) Les désaccords viennent ainsi également de différentes manières d'extrapoler à partir des connaissances biologiques actuelles, c'est-à-dire de *reconstruire ce qui est possible à partir de ce qui est connu*. Étant donné que la connaissance scientifique empirique n'est jamais « complète », l'activité scientifique inclut, en plus des activités de justification, de découverte et d'interprétation, une certaine forme d'imagination. En l'absence de connaissances précises sur la vie primitive, les chercheurs estiment différemment ce qui est « possible » à partir des connaissances biologiques actuelles.¹⁰² En étudiant le concept de vie (Kostyrka 2014), nous avons souligné son

¹⁰¹ Le métabolisme est souvent défini comme l'ensemble des transformations de matière et d'énergie au sein d'un être vivant, lui permettant de se maintenir en vie, de réguler son fonctionnement ou encore de se développer ou de se reproduire. Au sein du métabolisme, on distingue notamment l'anabolisme (biosynthèse de matière organique tels les constituants cellulaires par exemple à partir d'énergie) et le catabolisme (dégradation de la matière afin d'en libérer l'énergie ou de rebâtir d'autres composants organiques). Cette définition classique laisse supposer que le vivant transforme l'énergie et la matière d'une manière qui lui est spécifique, ce qui pose la question de la « frontière » entre le vivant et l'inerte, et des rapports de la biologie à la physique et la chimie notamment. Mais ce qui nous intéresse également ici, c'est de déterminer quel métabolisme rudimentaire ont pu posséder les formes de vie primitives, et à partir de quand on peut parler de « métabolisme ».

¹⁰² Cet aspect de l'activité scientifique (déterminer ce qui est « possible » à partir de ce qui est « connu ») est essentiel dans les recherches sur les origines de la vie, mais aussi dans les domaines de l'exobiologie

caractère « ouvert », c'est-à-dire le fait que même une définition précise de la vie (comme métabolisme, compartimentation, réplication et évolution par exemple) laisse « ouvertes » certaines possibilités : dans quelles conditions les propriétés associées à la vie peuvent-elles se réaliser ? L'évolution est-elle possible sans information génétique ? Le métabolisme est-il possible sans enzymes, sans ATP [adénosine triphosphate] ?

Mais comme l'a souligné le mathématicien, physicien et philosophe Friedrich Waismann, tous les concepts empiriques sont « ouverts » car leurs définitions peuvent être modifiées, contextualisées et interprétées de manière variée.

Nous ne saurions prévoir complètement toutes les circonstances possibles dans lesquelles l'énoncé est vrai, ni celles dans lesquelles il est faux.
(Waismann 1945, p. 330)

Ainsi, l'énoncé « le métabolisme a pu apparaître avant les cellules ou les stades pré-cellulaires » peut être vrai, faux ou partiellement vrai selon l'extension donnée aux concepts empiriques de « métabolisme » ou de « cellules » ou encore de « stades pré-cellulaires ». Les débats sur les sens que l'on peut donner aux mots « virus », « métabolisme » ou encore « proto-cellule » sont alors loin d'être des débats purement langagiers. Les mots sont le lieu privilégié de confrontation des idées et des hypothèses que les chercheurs considèrent possibles en vertu des connaissances qu'elles et ils partagent.

et de la biologie de synthèse lorsque celle-ci est orientée vers la production d'une vie artificielle. En nous appuyant sur les travaux et analyses de différents chercheurs, notamment ceux de Marc Bedau ou encore de ceux de Carol Cleland, nous avons fait la différence entre une perspective terrestre (restreinte) sur la vie et une perspective ouverte, la première imaginant les formes de vie inconnues comme étant *semblables à la vie terrestre connue* alors que la seconde considère que la vie telle que nous la connaissons *ne représente qu'une petite partie des formes variées possibles de vie* : il n'y a donc aucune raison de penser que les formes de vie inconnues (extraterrestre, artificielle, primitive) soient semblables aux formes de vie connues (Kostyrka 2014, p. 192). Bien sûr, il existe chez les chercheurs tout un ensemble de degrés entre ces deux positions, car l'enjeu est de déterminer dans quelles mesures les formes de vie inconnues pourraient être différentes de la vie telle que nous la connaissons aujourd'hui.

Enfin, on peut souligner deux dernières sources de désaccord, notamment sur le problème de l'interprétation des données et sur l'aspect spéculatif ou non des scénarios proposés.

(4) Comment expliquer que les mêmes données soient interprétées de manière si différente ? Par exemple, l'existence de gènes partagés par des virus très différents et absents du monde cellulaire est interprétée par Koonin et ses collègues comme la preuve de l'existence d'un monde viral ancestral, hypothèse qu'ils considèrent comme étant « inévitable logiquement » (Koonin et al. 2009, p. 1). Mais pour López-García et Moreira par exemple, il s'agit de gènes cellulaires qui ont évolué au point qu'il est désormais difficile de retrouver les homologues cellulaires de ces gènes devenus viraux (Koonin et al. 2006 ; Koonin et al. 2009 ; Moreira & López-García 2009).

Les différences d'interprétation ne viennent pas des données elles-mêmes. Elles pourraient alors venir de « décisions » fondamentales, comme le suggère Fisher qui parle de « décision métaphysique première [*primary*] » (Fisher 2010, p. 138). Autrement dit, les chercheurs décideraient, face à ensemble de données, d'accorder plus de « poids » à certaines données biologiques ou à une certaine interprétation des données. Expliquer ces décisions, qui ne semblent pas être de simples déductions à partir d'un même ensemble de données, nécessite de faire appel non seulement à l'ensemble du contexte scientifique qui accompagne ces décisions (la formation du chercheur, ses connaissances, ses domaines de recherche privilégiés), mais également à l'ensemble du contexte social (collaborations, rattachement, compétition, financements). Il est en effet possible que la décision de soutenir une interprétation plutôt qu'une autre parce qu'elle est considérée comme étant « plus probable » soit parfois une manière de se situer dans un champ social de recherche où il est nécessaire de définir des objectifs de recherche permettant de s'identifier au sein de ce champ mais aussi d'explorer une hypothèse possible parmi d'autres.

(5) Enfin, on constate qu'au-delà des désaccords provenant de différentes manières d'interpréter les données, il existe un désaccord de fond sur la *valeur* des hypothèses scientifiques, dont la testabilité et la réfutabilité sont évaluées différemment par les

chercheurs. Autrement dit, l'un des problèmes centraux semble être ici de déterminer dans quelle mesure les scénarios d'origines de la vie faisant intervenir les virus (phylogénétiquement en particulier, mais aussi opérationnellement ou métaphoriquement) et les diverses hypothèses qu'ils proposent ne sont pas seulement « spéculatifs ». Notre analyse nous permet de comprendre un peu mieux les différentes idées associées à la *scientificité* et à la *valeur* d'une hypothèse. Il semble qu'une hypothèse soit vue comme *scientifique* si elle est en accord avec les données, si elle les prend correctement en compte. Mais cette hypothèse aurait davantage de *valeur* si elle pouvait être, à plus ou moins long terme, testée, réfutée, comparée concrètement aux autres hypothèses avec lesquelles elle est en compétition.

L'analyse des rôles conférés ou refusés aux virus dans les scénarios actuels d'origines de la vie montre en tout cas que les scénarios virocentriques ne semblent pas être une simple répétition des scénarios « virocentriques » anciens. La première différence est la quantité et le type de données dont disposent les biologistes aujourd'hui (données de la génomique et de la postgénomique, analyses structurales, etc.). Mais en outre, dans les scénarios du premier 20^e siècle, le fonctionnement viral n'étant pas alors compris de manière précise – en particulier le type de dépendance du virus envers la cellule (qui n'est pas une simple dépendance nutritive par exemple mais est une dépendance fonctionnelle) –, cela n'avait pas le même sens de concevoir que les ancêtres des virus ou des entités comparables aux virus aient précédé les cellules dans l'émergence de la vie (voir le chapitre 2). Mais dès lors que la dépendance stricte des virus envers les cellules pour leur réplication et leur fonctionnement est reconnue, *et si l'on considère que ce trait est une part essentielle de la définition des virus*, alors il n'est plus possible d'accorder aux virus un rôle proprement phylogénétique – sauf si l'on considère que la dépendance des virus modernes envers les cellules n'est pas fondamentalement différente de la possible dépendance des virus primitifs envers des systèmes compartimentés possédant peut-être un métabolisme rudimentaire. La connaissance de la dépendance des virus modernes envers les cellules actuelles est donc une donnée qui doit être prise en compte, que ce soit pour en faire un critère pour refuser de croire que les virus ont pu précéder les cellules ou pour imaginer

quelle dépendance possible a pu exister entre des virus primitifs et les systèmes au sein desquels ils se multipliaient.

CONCLUSION DE CHAPITRE

Au début de ce chapitre, nous avons posé deux questions. La controverse actuelle sur la place des virus dans le monde vivant est-elle « nouvelle » ? Et pourquoi la place des virus dans le monde vivant peut-elle, au début du 21^e siècle, être perçue comme problématique ? Autrement dit, d'où viennent les désaccords entre les biologistes aujourd'hui ?

La « nouveauté » de la controverse actuelle : réexaminer d'anciennes hypothèses, est-ce simplement les répéter ?

Les questions discutées dans la présente controverse, ou certaines des hypothèses qui y sont défendues, sont parfois qualifiées d'« anciennes » ou de « vieilles » (voir par exemple López-García & Moreira 2012, pp. 392-3). Il est vrai que certains acteurs de la présente controverse « réexaminent » [*revisit*] un certain nombre d'hypothèses anciennes (Fisher 2010, en particulier pp. 138-140). Susie Fisher s'est justement interrogé sur le *sens* que cela peut avoir de réexaminer, pour des scientifiques, d'anciennes hypothèses, et sur les *objectifs* que les chercheurs semblent poursuivre lorsqu'ils réexaminent ces hypothèses.

Sur le sens de la démarche, Fisher montre que « réexaminer » n'est pas répéter, et qu'il ne saurait donc s'agir, en principe du moins, d'un pur artifice rhétorique. Réexaminer une hypothèse à la lumière de nouvelles informations ou d'une nouvelle perspective permet de donner un sens nouveau à l'hypothèse ou de la situer dans un contexte de recherche différent. Fisher prend l'exemple du scénario de « l'échappement ancien » de Forterre et ses collègues. Cette hypothèse se réfère à

l'hypothèse de l'échappement des virus à partir de cellules à ADN, mais Forterre suppose que c'est à *partir de cellules à ARN* que les virus (du moins certains d'entre eux) sont apparus.

Ainsi, l'idée générale de « l'échappement » peut toujours être utilisée bien que les implications de son hypothèse de l'origine primordiale de l'ARN pour la recherche future diffèrent considérablement de celles d'il y a quatre décennies. (Fisher 2010, p. 138)

De même, le scénario présenté par Koonin et ses collègues peut certes être rapproché de Haldane (et comme nous l'avons vu, Koonin fait lui-même le rapprochement), mais dans l'hypothèse d'Haldane, la molécule primitive capable de s'auto-répliquer n'est pas définie chimiquement, alors qu'elle l'est pour Koonin. Là encore, les implications pour la recherche sont différentes.

Enfin, s'intéressant à la relation entre virus et cellules dans les scénarios actuels, Fisher remarque avec justesse que son sort est très différent de ce qu'il pouvait être pendant le 20^e siècle.

Nous avons vu que, dans les scénarios du 21^e siècle, la relation essentielle entre les virus et les cellules est préservée ; cependant, le contenu spécifique des hypothèses diffère de manière significative. Par exemple, les cellules peuvent maintenant être soit des compartiments minéraux soit des vésicules membranaires, organiques, contenant un génome à ARN. Ces deux notions de cellule sont bien loin de la conception habituelle. (Fisher 2010, p. 138)

Ceci rejoint notre analyse du fait que la controverse actuelle met à l'épreuve l'extension des concepts empiriques, tels ceux de cellule ou de virus. Les hypothèses anciennes sont donc réexaminées à la lumière des connaissances biologiques actuelles, à partir desquelles les scientifiques « extrapolent » différemment.

La controverse actuelle est donc bien « nouvelle » dans la manière dont d'anciennes questions et hypothèses sont réinvesties des connaissances biologiques actuelles, dessinant des voies possibles pour la recherche future que ne dessinaient pas les versions anciennes de ces questions et hypothèses.

Dans ce cadre, réexaminer d'anciennes hypothèses ou questions peut satisfaire différents objectifs possibles. Fisher propose notamment que ce serait un moyen pour les virologistes évolutionnaires d'implémenter l'utilisation d'une nouvelle méthodologie (notamment l'utilisation des données génomiques) dans le domaine de la virologie, mais aussi de persuader les théoriciens des origines de la vie de l'importance d'accorder un rôle aux virus dans les origines de la vie, et plus encore de convaincre les biologistes évolutionnaires de l'importance des virus dans l'évolution. Rappelant l'insistance de certains virologistes sur ce dernier point et notamment celle de Stephen S. Morse notamment connu pour ses travaux sur les virus émergents (Morse 1994, voir aussi Villareal 2004 par exemple), Fisher montre qu'intégrer les virus à la « synthèse évolutionnaire » (Morse 1994) pourrait en effet être l'un des objectifs associés au fait de réexaminer d'anciennes hypothèses. Le fait même de reconnaître aux virus des rôles dans les origines de la vie (dans les débuts de l'évolution cellulaire et dans certaines grandes étapes de l'évolution de la vie), mais également de leur reconnaître une place centrale dans les écosystèmes pourrait ainsi « fondamentalement altérer notre compréhension de la biosphère entière » (Goldenfeld & Woese 2007).

Comme nous l'avons vu, l'une des questions est de savoir s'il est nécessaire de penser les virus comme vivants (voire comme des organismes vivants) pour leur reconnaître des rôles évolutionnaires et écologiques importants. L'analyse que fait ici Fisher rejoint ce constat. Il montre que l'insistance de certains virologistes pour faire reconnaître l'importance des virus dans l'évolution viendrait en grande partie de la volonté de montrer qu'il est nécessaire d'étudier les virus *comme les autres entités appartenant au monde vivant sont étudiées par les biologistes de l'évolution* (Fisher 2010, p. 139).

Or, si les virus doivent être étudiés *comme* les entités étudiées traditionnellement par la biologie de l'évolution, à savoir les organismes et les espèces auxquelles ils appartiennent, alors *il n'y aurait pas de raison, d'un point de vue heuristique, de refuser de définir les virus comme des organismes vivants*. Mais faut-il étudier les virus

exactement comme les organismes le sont ? Nous reviendrons sur ce point dans la conclusion générale. Il reste que ce raisonnement, faisant des virus des êtres vivants du fait de leur importance pour l'évolution et l'écologie, nous semble en effet très présent dans cette controverse, même si parfois, comme nous l'avons souligné en reprenant l'analyse de DeBardinis (Duncan et al. 2013), les définitions heuristiques du vivant sont confondues avec des définitions naturelles.

Réexaminer d'anciennes hypothèses et questions n'est donc pas simplement les répéter. Le fait qu'elles soient « incarnées » dans les connaissances biologiques actuelles conduit ces hypothèses à dessiner certains objectifs de recherche possibles *à partir des connaissances actuelles*. Mais notre analyse avait également pour objectif de comprendre les causes de l'émergence de la présente controverse sur la place des virus dans le monde vivant.

Les causes de la naissance (ou « renaissance ») d'une controverse sur la place des virus dans le monde vivant

La controverse actuelle naît en grande partie des travaux de génomique et postgénomique, ainsi que des analyses structurales des particules virales. Les données obtenues conduisent un certain nombre de chercheurs à réinterroger la place des virus dans le monde vivant et à poser à nouveau des questions anciennes (les virus sont-ils vivants ? Sont-ils des organismes ? Ont-ils un rôle à jouer dans les origines de la vie ?). D'anciennes questions sont donc reposées à la lumière de ces données. Mais la controverse actuelle se caractérise aussi par l'apparition d'une nouvelle question : faut-il inclure les virus dans l'arbre du vivant ? Il ne s'agit pas de prétendre que la question de l'intégration des virus à des classifications biologiques regroupant notamment les bactéries, mais parfois aussi l'ensemble du vivant, ne s'était jamais posée avant les années 1990 (voir par exemple le chapitre 5). Mais la question semble aujourd'hui se poser de manière beaucoup plus précise, et dans un cadre qui est celui

du fondement moléculaire de l'arbre du vivant et de la remise en question de cet arbre du vivant. La génomique et la postgénomique sont ainsi parfois accompagnées d'une nouvelle vision du monde vivant, de son organisation et de sa classification, et de la place des virus dans ce monde vivant.

Cependant, la génomique et la postgénomique ne sont pas les seules causes de la naissance (ou renaissance) d'une controverse sur les virus. Les chercheurs soulignent souvent la découverte des virus géants comme ayant également joué un grand rôle dans la naissance des questionnements actuels sur les virus. Au-delà de l'étonnement lié à cette découverte, les virus géants possèdent en effet des caractéristiques qui conduisent de nombreux chercheurs à remettre en cause les idées qu'ils se faisaient des virus (notamment concernant leur taille, mais aussi concernant leur définition, leurs rôles écologiques ou encore leurs origines).

Au-delà des virus géants, de la génomique et de la postgénomique, et des analyses structurales, il nous semble que d'autres causes ont conduit à réinterroger la place des virus dans le monde vivant et à relancer les débats sur la classification, l'évolution et les origines des virus.

D'une part, les travaux sur les rôles écologiques des virus (Suttle 2007 ; Rohwer & Barrott 2013 ; O'Malley 2016) mais aussi sur les symbioses et relations mutualistes entre les virus et leurs hôtes (Villareal 2005, Ryan 2007, Roossinck 2008, Ryan 2009, Villareal 2009, Ribet & Heidmann 2010, Roossinck 2011, Bao & Roossinck 2013, Pradeu 2016c, Villareal 2016) montrent l'importance des virus dans le fonctionnement des écosystèmes et des organismes vivants. De telles études peuvent conduire les chercheurs – mais ne le font pas nécessairement¹⁰³ – à concevoir les virus comme des véritables organismes vivants, ou du moins comme des « agents » vivants (O'Malley 2016 ; nous reviendrons sur ce point dans la conclusion générale de la thèse).

¹⁰³ Marylin Roossinck (propos recueillis au cours d'un entretien datant de 2013 ; voir aussi Roossinck 2011), dont les travaux sur les virus mutualistes sont souvent cités, ne déduit pas en effet des rôles mutualistes des virus que les virus sont « vivants », contrairement à d'autres chercheurs tels Frank Ryan (2009) ou Luis Villareal (2004) par exemple.

Il nous semble cependant important de souligner que ces travaux sur les rôles écologiques des virus et surtout sur les symbioses entre les virus et leurs hôtes tendent à transformer la dépendance du virus à la cellule en une co-dépendance. Les virus ne sont-ils pas en effet tout aussi nécessaires au fonctionnement des cellules et organismes cellulaires que ceux-ci ne le sont à la réplication des virus ? En outre, nous avons souligné l'existence d'une perspective écologique sur la vie, qui conçoit celle-ci comme étant essentiellement collective. Les travaux sur l'importance des virus au sein des écosystèmes et des organismes semblent renforcer une telle perspective.

D'autre part, la controverse actuelle sur les virus prend également place dans un contexte plus général où la vie, sa définition, ses limites sont également réinterrogées. Un tel regain d'intérêt pour le problème de la définition de la vie se manifeste essentiellement dans des domaines de recherche comme la biologie de synthèse (les recherches sur l'élaboration et la possibilité d'une vie artificielle ici), l'exobiologie et les origines de la vie. Ce contexte peut grandement influencer et favoriser les questionnements sur la nature, vivante ou non, des virus, et leur place dans le monde vivant (voir par exemple Bedau 2007 ; Morange 2011).

Les causes de l'émergence de la controverse actuelle (et de la réémergence de certaines questions anciennes) sont donc variées. Les sources des désaccords entre les chercheurs le sont tout autant.

Les sources des désaccords

Notre analyse nous a menée au constat d'une grande variété des sources des désaccords, incluant :

- 1) des différences de méthodes et de techniques,
- 2) des différences dans l'interprétation des données et dans la manière d'extrapoler à partir de ces données, différences qui témoignent de la présence

de « décisions » qui ne sont pas de pures déductions à partir d'un ensemble de données,

3) diverses manières de lier les diverses questions discutées au sein de cette controverse, et différentes façons d'évaluer l'intérêt ou la valeur des différentes questions,

4) des différences dans la manière de définir certains concepts.

1) Les désaccords peuvent provenir du choix de certaines méthodes et de certaines techniques. Par exemple, l'activité de certains biologistes est davantage centrée sur l'étude des populations (de microbes, de virus) dont on essaie de retracer les relations écologiques et évolutives, que sur l'étude d'un ou de quelques groupe(s) de virus en particulier. Dans le premier cas, les techniques utilisées sont notamment les techniques de reconstruction phylogénétique, alors que dans le second cas il s'agit davantage des techniques de la virologie fondamentale et médicale. Ces différences pourraient par exemple expliquer pourquoi Bandea, dont les travaux portent ou ont porté notamment sur les prions, les poxvirus et les Chlamydia (bactéries intracellulaires obligatoires), défend une origine cellulaire des virus par régression. Claverie et Abergel, qui travaillent eux aussi sur des bactéries intracellulaires obligatoires, les rickettsies, défendent également une origine des virus par régression à partir de cellules. En outre, Bandea par exemple imagine une intégration des virus dans l'arbre du vivant mais non sur la base des données moléculaires obtenues à l'aide de la génomique.

En revanche, les systématiciens, biologistes évolutifs et bioinformaticiens, dont les travaux portent sur tous les virus, ne défendent pas, à notre connaissance, une origine cellulaire des virus. Par exemple, Koonin et ses collègues, comme Moreira et López-García, refusent de voir dans les virus des cellules qui ont régressé. De plus, tous refusent d'intégrer les virus dans l'arbre du vivant étant donné les données de la génomique et les reconstructions phylogénétiques faites à partir de ces données. Les différences d'objets d'étude, de méthodes et de techniques pourraient donc expliquer certains désaccords.

Cependant, les différences de méthodes et de techniques, outre le fait qu'elles comportent le risque de « simplifier » le parcours d'un scientifique en le décrivant comme centré autour de certaines techniques et méthodes ou autour de certains objets et problèmes, ne permettent pas d'expliquer systématiquement les désaccords. En effet, des biologistes étudiant essentiellement l'évolution, l'écologie et la classification des virus (et des microbes) peuvent être en désaccord sur l'origine des virus ou encore leur statut d'être vivant. Ici aussi, on peut rappeler que Koonin et ses collègues défendent une origine des virus avant les cellules, et voient les virus comme appartenant au « biome ». À l'inverse, Moreira et López-García décrivent une origine des virus par échappement à partir de gènes cellulaires, et refusent de considérer les virus comme vivants.

2) Comme nous l'avons vu, les mêmes données peuvent être différemment interprétées en fonction du poids qu'on leur donne. Par exemple, le poids du THG est estimé très différemment par les chercheurs. Mais nous avons également montré que les chercheurs *extrapolent* différemment à partir d'un même ensemble de données sur ce qu'il est possible d'imaginer, notamment dans le cadre d'hypothèses sur la vie primitive.

3) Tout au long de notre analyse, nous avons souligné le fait que les différentes questions pouvaient être considérées comme interdépendantes ou non par les chercheurs, ou encore qu'une hypothèse concernant les origines des virus pouvait avoir plus ou moins d'impact sur le fait de les concevoir comme vivants ou non. Par exemple, Forterre, comme Moreira et López-García, défendent une origine des virus par échappement cellulaire (quoique dans le cas de Forterre, cet échappement se fasse à partir de cellules à ARN). Néanmoins, ces chercheurs ne sont absolument pas d'accord sur le statut à accorder aux virus (organismes vivants ou non).

4) Enfin, nous avons insisté sur l'existence de désaccords sur la manière de définir et délimiter les concepts. Ces désaccords sémantiques traduisent parfois un flou dans la définition des objets et objectifs (par exemple, qu'est-ce que l'arbre du vivant exactement ?). Mais ils sont parfois aussi l'expression de différentes manières

d'extrapoler ou d'imaginer ce qui est possible à partir de ce qui est connu (à quel point les ancêtres des virus peuvent-ils être différents des virus modernes ?). Ainsi les désaccords sur le sens des mots ne sont pas – en tout cas pas systématiquement – de pures joutes verbales, faisant de cette controverse une controverse essentiellement et « seulement » linguistique. Les différents sens donnés à un même mot reflètent souvent des choix d'orientation des objectifs de recherche et différentes manières d'imaginer ce qui est possible à partir de ce qui est connu en biologie aujourd'hui.

Nous pensons donc que non seulement les débats sur le sens des mots ne sont pas de simples querelles linguistiques, mais en outre nous soutenons qu'ils sont essentiels à l'activité scientifique et philosophique. Ils permettent de clarifier le vocabulaire scientifique, de se mettre d'accord ou de faire évoluer le sens d'un mot.

Dans une récente intervention¹⁰⁴, le philosophe de la biologie Jean Gayon, rattaché à l'Université Paris 1 et à l'Institut d'Histoire et de Philosophie des Sciences et des Techniques, citait Antoine-Augustin Cournot pour souligner l'importance du travail philosophique de clarification des concepts. La philosophie n'est pas la science,

mais la philosophie n'en fait pas moins des progrès, au moins en ce sens que les questions sont plus nettement posées, les difficultés mieux classées et leur subordination mieux établie. (Cournot 1975 [1851])

Cette activité philosophique d'élucidation et de clarification des problèmes et des concepts, essentielle dans la vie en général mais utile dans les sciences en particulier, peut être réalisée séparément ou conjointement par des philosophes des sciences et par des scientifiques (des biologistes ici). Elle est en tout cas fondamentale, car une controverse exige de clarifier les différents sens possiblement associés à un même concept et les contextes de recherche et hypothèses associés à ces différents sens.

¹⁰⁴ Cette intervention a eu lieu à l'occasion des journées organisées en l'honneur de Jean Gayon par Francesca Merlin et Philippe Huneman (« Philosophie, Histoire, Biologie. Journées scientifiques en l'honneur de Jean Gayon », 13-15 mars 2017). Suite à ces journées, un ouvrage intégrant les présentations des différents chercheurs invités a été publié (Merlin & Huneman 2018).

Enfin, on peut se demander dans quelle mesure les désaccords sont liés à la manière dont les chercheurs se positionnent les uns par rapport aux autres dans un champ de recherche donné. Nous avons en effet souligné que certains chercheurs se plaçaient du côté de l'autorité officielle, du consensus, alors que d'autres se situent en réaction aux « paradigmes » dominants. Si les hypothèses sont parfois en effet très différentes d'un chercheur à l'autre, et parfois incompatibles, il reste frappant de voir que les chercheurs semblent parfois davantage insister sur la compétition entre leurs hypothèses plutôt que sur leur articulation. Le biologiste et historien de la biologie Michel Morange, rattaché à l'Université Paris 6 et au Centre Cavailles de l'ENS Ulm, souligne justement que la connaissance que les scientifiques ont des travaux des philosophes et sociologues des sciences tend parfois justement à renforcer l'idée que l'activité scientifique est avant tout compétitive.

La diffusion, sous une forme simplifiée, des théories de K. Popper n'a rien changé, au contraire, en valorisant cette attitude de rejet : le principal travail des scientifiques ne consiste-t-il pas à falsifier les théories existantes ? Alors que, dans la pratique scientifique, l'activité principale est bien plus souvent d'articuler les phénomènes nouveaux avec les théories existantes, quitte à inventer pour cela des hypothèses *ad hoc*. De même, la description par T. Kuhn du progrès scientifique comme la succession de paradigmes « incommensurables », c'est-à-dire ne pouvant être comparés puisque les phénomènes observés et les théories utilisées pour en rendre compte sont de nature différente, a aussi contribué à faire de l'articulation des connaissances un projet non prioritaire. (Morange 2005, p. 202)

Nous ne voulons pas ici dire que les chercheurs s'opposent de manière systématique et qu'ils ne laissent aucune place à la coopération. On observe en effet parfois des articulations entre différentes hypothèses, comme par exemple les inspirations réciproques des travaux de Forterre et ses collègues et de Koonin et ses collègues sur l'invention de l'ADN par les virus par exemple, ou encore les propositions faites par certains chercheurs d'admettre différentes origines selon les virus (par échappement ou par évolution régressive notamment).

Cependant, l'analyse de cette controverse montre également de fortes oppositions (au concept de virus d'André Lwoff par exemple, aux « anciennes » hypothèses virocentriques, ou encore au « paradigme » des gènes voleurs). Cette manière de se positionner donne l'impression que le progrès scientifique se fait essentiellement « contre » et non « avec ». Mais au-delà de l'influence, simplifiée, des philosophes et sociologues des sciences sur la pensée des scientifiques, il semble que cela soit également le résultat de la structure sociale du monde de la recherche, qui contraint une équipe à se définir par différences avec d'autres équipes de recherche, le financement de projet se faisant sur la base de la distinction d'un projet de recherche par rapport à ce qui se fait par ailleurs. Mais ceci mériterait une analyse sociologique approfondie, qui déborde le cadre de cette thèse.

CONCLUSION GÉNÉRALE

“It is a rare virologist who has never been asked, ‘What is a virus? Is it living or nonliving?’ These are simple questions without simple answers.” (Summers 2014, p. 26)

« Bien rare est le virologue à qui l’on n’a jamais demandé ‘Qu’est-ce qu’un virus ? Est-ce vivant ou non vivant ?’ Ce sont des questions simples sans réponses simples. » (Summers 2014, p. 26)

L’objectif central de cette thèse était de comprendre pourquoi la place des virus dans le monde vivant – problème qui fait se rencontrer les questions de définition ou de statut des virus (les virus sont-ils *vivants* ? Sont-ils des *êtres* vivants, voire des *organismes* vivants ?) avec les questions de classification et les questions de rôles des virus dans les origines de la vie, dans l’évolution et l’écologie du monde vivant – fait, depuis la découverte des virus, l’objet de débats. Nous avons cherché à montrer par une analyse historique et philosophique que la place des virus dans le monde vivant pouvait être pensée de manière très variée, chaque prise de position étant généralement justifiée et non pas arbitraire ou purement subjective.

Dès lors, l’objectif se subdivisait en trois : 1) d’une part, nous avons cherché à comprendre l’histoire étrange de ces débats, très intenses dans le premier 20^e siècle puis beaucoup moins dans le second 20^e siècle avant de retrouver une certaine intensité à la fin du 20^e siècle et au début du 21^e siècle (nous renvoyons sur ce point à la conclusion du chapitre 6 notamment) ; 2) d’autre part, nous avons voulu comprendre systématiquement les *sources* des désaccords entre les chercheurs au sein d’une même époque ; 3) enfin, cette thèse a été guidée par la volonté de déterminer dans quelle mesure ces débats et les prises de position des chercheurs avaient un impact sur la recherche ou s’il était possible de qualifier ces débats de

« spéculatifs », au sens où ils n'auraient au fond pas d'impact réel sur la recherche en biologie (y compris en biologie médicale) et en virologie en particulier.

Les sources des désaccords : résultats principaux

L'un des résultats importants de cette enquête est d'avoir montré en s'appuyant sur des exemples précis que c'est souvent parce que les chercheurs adoptent différentes définitions ou approches de la vie qu'ils sont en désaccord sur le statut vivant ou non vivant des virus. Tout au long de cette analyse historique et philosophique, nous avons tenté de décrire précisément les différentes manières dont la vie pouvait être conçue à différentes époques mais aussi au sein d'une même époque, voire au sein d'un même groupe de recherche. Cela mène au constat que les débats sur les virus jouent un rôle de révélateur : en tant que cas problématique de vie, les virus forcent les chercheurs à expliciter et préciser leur conception du vivant. Les débats sur les virus révèlent ainsi quelles propriétés peuvent être incluses dans une certaine *définition* de la vie (adaptation, croissance, évolution, réplication, métabolisme, etc.) mais aussi quelle *approche* du vivant est privilégiée (approche écologique mettant l'accent sur le *monde* vivant et ses interactions écologiques et évolutionnaires, ou approche davantage fonctionnelle mettant l'accent sur l'*individu* vivant et l'intégration de ses composants).

Mais il fallait alors expliquer l'existence de plusieurs définitions de la vie (pluralisme définitionnel) et la coexistence de différentes approches du vivant.

Sur le premier point, celui du pluralisme définitionnel de la vie (à ce sujet, voir aussi par exemple Bedau 2007, Gayon 2010, Cleland 2013, Kostyrka 2014), nous avons d'abord pu voir que le choix de considérer certaines propriétés comme plus essentielles à la vie que d'autres pouvait d'abord être l'expression du choix d'un certain scénario d'origine de la vie : faire du métabolisme et de la compartimentation des caractéristiques plus essentielles à la vie que la réplication et l'évolution, comme le

font par exemple Moreira et López-García, traduirait ainsi la priorité historique et logique donnée à ces propriétés dans les origines de la vie. Métabolisme et compartimentation ont dû apparaître, selon Moreira et López-García, avant la réplication et l'évolution car ces propriétés sont des conditions pour que la réplication et l'évolution puissent apparaître.

Mais le choix d'une définition de la vie peut également correspondre à la volonté, pour un chercheur, de regrouper des entités qu'il semble nécessaire d'étudier ensemble ou de manière similaire. Par exemple, Koonin propose de définir la vie en centrant celle-ci sur la réplication car cela fait sens d'étudier ensemble toutes les entités capables de réplication (les « répliqueurs »), que ces entités soient primitives ou actuelles.

Enfin, l'existence de différentes définitions de la vie témoigne également de différentes manières d'interpréter les propriétés incluses dans la définition. Par exemple, nous avons vu que le métabolisme pouvait être reconnu comme une propriété essentielle à la vie, mais les chercheurs peuvent néanmoins être en désaccord sur l'attribution d'un métabolisme à une entité (virus ou compartiments primitifs) selon la manière dont le métabolisme est défini : doit-il être une réalisation autonome individuelle ou peut-on attribuer un métabolisme à un collectif d'entités ? Implique-t-il des enzymes comparables à celles que l'on trouve dans les cellules actuelles ? Un compartiment contenant des réseaux de répliqueurs peut-il prétendre posséder un véritable métabolisme ou le métabolisme est-il nécessairement rattaché aux cellules telles que nous les connaissons aujourd'hui ?

Les débats sur la place des virus dans le monde vivant sont donc un point d'entrée privilégié pour l'étude des différentes définitions de la vie et pour comprendre les raisons de l'existence d'un tel pluralisme définitionnel. Nous avons également souligné, en rappelant l'analyse de DeBerardinis (Duncan et al. 2013), que les débats sur les virus font apparaître parfois une certaine confusion dans la manière de concevoir les définitions : sont-elles des catégories naturelles, explicitant des frontières qui existeraient dans la nature entre des groupes bien distincts (le vivant et le non vivant), ou sont-elles davantage à concevoir comme des outils heuristiques qui permettent aux

biologistes de tracer une frontière pratique et utile au sein d'une nature qui est continue ? Nous avons à ce sujet défendu l'idée que c'est souvent sur le terrain heuristique que se placent les débats, les biologistes argumentant en faveur d'une définition parce qu'elle leur paraît plus utile, et non parce qu'elle leur paraît « naturelle ».

Mais au-delà des *définitions* de la vie, les débats sur les virus nous ont également permis de mettre en évidence, comme nous l'avons rappelé, différentes *approches* de la vie. Pourquoi certains chercheurs conçoivent-ils la vie essentiellement comme une propriété d'un *individu singulier* (approche fonctionnelle), alors que d'autres conçoivent davantage la vie comme une propriété *collective* (approche écologique) ? Nous avons montré l'importance de cette différence d'approches sur la question de l'*autonomie* des virus (chapitre 6), autonomie qui peut être pensée comme étant celle d'un individu singulier (la cellule selon Moreira et López-García, le virus selon Bandea, ou encore la « cellule virale » dans l'hypothèse de Forterre) mais qui peut également être pensée comme une réalisation collective et le résultat de la rencontre entre plusieurs entités (comme le décrit par exemple Morange en 2002, ou Dupré et O'Malley en 2009 ; voir le chapitre 6).

Il est tentant d'expliquer cette différence d'approche par une différence de formation ou de thèmes de recherche. L'un des représentants les plus célèbres de l'approche écologique, le virologue et immunologiste Frank MacFarlane Burnet, a en effet consacré une grande part de ses recherches à l'étude de l'évolution et de l'écologie (au sens des interactions entre organismes vivants et avec leur environnement) du monde vivant (voir le chapitre 3). Pourtant, Burnet a également consacré une grande part de ses recherches à la compréhension de la physiologie et de l'immunité de l'organisme individuel. De manière semblable, Wendell Meredith Stanley défendait lui aussi une conception écologique du vivant au sens où la vie était parfois conçue par ce chercheur comme un phénomène partagé, collectif. Pourtant, Stanley avait une approche des phénomènes biologiques qui était marquée bien plus par la chimie que par l'écologie ou l'évolution. La formation et les thèmes de recherche sont donc loin d'être une

explication suffisante et toujours satisfaisante de cette différence d'approches de la vie chez certains biologistes.

Cette différence entre approches fonctionnelle (centrée sur l'individu) et écologique (centrée sur les interactions entre individus) nous paraît essentielle pour comprendre la manière dont les biologistes se positionnent dans les débats sur la place des virus dans le monde vivant, et plus largement pour comprendre la manière dont ils conçoivent leur objet d'étude : le vivant. D'un point de vue fonctionnel, on peut en effet contester que les virus possèdent l'autonomie qui semble caractéristique d'un être vivant. Mais d'un point de vue écologique et évolutionnaire, les virus interagissent sans cesse avec le reste du « vivant » et réalisent, par ces interactions, des propriétés qu'on associe au vivant : réplication, évolution, mais aussi métabolisme, lorsqu'un virus interagit avec une cellule ou lorsqu'un ensemble de virus participent au métabolisme de leurs hôtes (le terme « virome » est parfois employé pour désigner l'ensemble des virus qui sont impliqués dans la physiologie de leur hôte).

Aussi essentielle que soit cette différence entre approches fonctionnelle et écologique, expliquer son existence est loin d'être simple. Nous avons montré dans le chapitre 6, et plus précisément dans la section consacrée au problème de l'autonomie des virus, que ces deux approches témoignaient de deux facettes d'un même phénomène : après tout, la vie n'est-elle pas un phénomène à la fois collectif et individuel ?

Néanmoins, nous avons également montré que la vie est sans doute d'abord un phénomène collectif : la cellule, cet être vivant souvent décrit comme exemplaire, paradigmatique ou encore comme étant la vie *minimale* du fait de son autonomie justement, est elle-même une réalisation collective, impliquant la collaboration d'entités, telles les mitochondries, les chloroplastes ou encore les éléments génétiques mobiles, qui sauraient difficilement être décrites comme de simples parties d'un tout. Dans ce contexte où la vie apparaît essentiellement comme un processus collectif, comment expliquer l'insistance sur *l'individu vivant* ? Comment expliquer l'insistance, chez de nombreux biologistes, sur la volonté de définir ce qu'est « un être vivant », plutôt que de définir ce que signifie « être vivant » ?

L'insistance sur l'*individu* vivant pourrait s'expliquer notamment par le fait que la vie, conçue comme une catégorie, une classe, est peut-être d'abord vue par les biologistes comme un regroupement d'entités individuelles : une classe n'est-elle pas avant tout une collection d'entités ? Dans cette perspective, la vie est une classe qui contient un certain nombre d'éléments individuels, « les êtres vivants ». Il est en effet moins intuitif peut-être de penser la catégorie « vie » comme un ensemble non plus d'entités mais de processus et d'interactions. C'est pourtant ce qu'ont proposé les philosophes de la biologie John Dupré et Maureen O'Malley en définissant la vie comme étant à l'intersection entre lignées et métabolisme : la vie n'est plus un ensemble d'entités individuelles prédéfinies étant « vivantes » ou non, mais le résultat de la rencontre entre réplication (lignées se répliquant) et métabolisme. En outre, l'insistance sur l'individu vivant pourrait également provenir de la volonté d'attribuer une propriété (la vie) à « un » sujet (un être vivant), plutôt qu'à une collection d'entités.

Les hypothèses que nous proposons ici pour expliquer l'existence d'une approche écologique et d'une approche fonctionnelle du vivant en biologie n'ont pas pour but de clore la discussion, mais bien plus de l'ouvrir. Comprendre pourquoi ces deux approches existent, comment elles s'opposent ou se complètent, et quel impact l'adoption de l'une des deux approches peut avoir sur la manière dont un chercheur travaille, sont des pistes de recherches futures.

Le premier résultat important de cette thèse est donc d'avoir précisé les liens entre les débats sur la place des virus dans le monde vivant et les différentes définitions et approches de la vie.

Cependant, nous avons montré que les débats sur la place des virus dans le monde vivant ne peuvent pas toujours être entièrement expliqués par les désaccords portant sur la notion de « vie » et de « vivant ». En d'autres termes, les débats sur les virus ne sont pas une simple conséquence des débats sur la définition du vivant, étant donné que des chercheurs partageant une définition similaire de la vie peuvent néanmoins être en désaccord sur la définition des virus comme « vivants » ou encore sur leurs classification et rôles dans le monde vivant (voir le chapitre 6). Ceci nous conduit alors

au deuxième résultat important de cette thèse, qui est alors d'avoir montré que c'est aussi parce que les chercheurs ne sont pas d'accord sur la manière de conceptualiser les virus que la place des virus dans le monde vivant a fait et fait encore l'objet de débat. Nous avons en effet mis en évidence une grande variété dans la manière dont les chercheurs définissaient les virus. Une telle variété pouvait ne pas surprendre dans le premier 20^e siècle, avant que soit établie une conception relativement consensuelle des virus dans les années 1950, conception fondée sur la compréhension non seulement de la composition des virus mais surtout sur leur mode de réplication et donc sur le type particulier de dépendance qu'ils ont envers les cellules (voir notamment le chapitre 4 sur les travaux du groupe du phage et le chapitre 5 de cette thèse sur l'analyse du concept proposé par le biologiste André Lwoff en 1957 et sa réception). Cependant, cette variété de définitions des virus n'a pas réellement cessé après les années 1950, bien que la question « qu'est-ce qu'un virus ? » ou la question de la « nature » des virus ait connu une certaine forme de retrait ou d'éclipse entre les années 1960 et les années 1990 (voir le chapitre 6 de cette thèse).

Les virus sont aujourd'hui définis parfois comme des « organismes codant pour des virions » (Forterre 2016) ou encore comme des « organismes moléculaires » (Banda 2009a) alors même que d'autres chercheurs refusent de concevoir les virus comme des organismes (van Regenmortel 2010, Moreira et López-García 2009) et que d'autres encore les définissent comme des « répliqueurs » (Koonin & Starokadomskyy 2016). Les propriétés essentielles à la définition des virus sont elles-mêmes discutées, en particulier à travers les discussions du concept de virus de Lwoff de 1957. Selon plusieurs chercheurs, tels Banda, Forterre ou encore Claverie et Abergel, la présence d'un seul acide nucléique n'est pas une propriété pertinente pour définir les virus et témoigne d'une trop grande focalisation sur la particule virale. L'absence d'un métabolisme viral (le système de Lipmann dans la définition de Lwoff) est également questionnée de différentes manières (voir le chapitre 6).

Cette diversité dans les possibles manières de conceptualiser et définir les virus, diversité qui fait l'objet de l'article du biologiste et historien William Summers intitulé

« Inventer les virus » (Summers 2014), témoigne selon nous d'une part essentielle de l'activité biologique : étant donné la complexité de la réalité, ou plutôt étant donné qu'il existe plusieurs manières possibles de découper cette réalité en catégories, il existe potentiellement plusieurs manières de conceptualiser ce qu'est un virus. Evoquant le « concept éternellement changeant » de virus, Summers essaie de montrer que ces changements « reflètent l'invention et la réinvention [par les virologistes] du concept de virus au fur et à mesure de sa révision à la lumière des connaissances nouvelles, de nouvelles valeurs et de nouveaux intérêts scientifiques, et de nouvelles technologies hégémoniques » (Summers 2014, p. 25).

Nous sommes d'accord pour souligner l'importance du changement des connaissances, valeurs, intérêts et technologies dans la manière dont les virus peuvent être conceptualisés, quoique le terme « valeur » soit très large et puisse désigner des valeurs tant morales que politiques ou scientifiques. Nous avons par exemple essayé de précisément déterminer l'impact de la cristallisation du virus de la mosaïque du tabac sur la manière dont les virus pouvaient être conçus (chapitre 3) ou encore l'impact des recherches sur la réplication virale par le groupe du phage et d'une possible « vision moléculaire » du vivant (chapitre 4) ou encore, plus récemment, l'impact significatif des travaux de génomique et post-génomique sur la manière dont les virus et leur place dans le monde vivant étaient conçus. Cependant, il semble important de souligner que les débats actuels sur la place des virus dans le monde vivant ont lieu alors même que tous les chercheurs partagent un grand nombre de connaissances, de technologies, et même sans doute d'intérêts (pour les origines de la vie par exemple). Les différences dans la manière de conceptualiser les virus doivent alors être recherchées dans l'argumentation précise des chercheurs, ce que nous avons cherché à faire, et pas seulement dans des « changements » de connaissances, de technologies ou d'intérêts.

C'est au sein de cette argumentation qu'apparaissent des « décisions » prises par les chercheurs en faveur d'une hypothèse possible parmi d'autres, décisions qui ne sont pas de pures déductions logiques à partir d'un ensemble partagé de données. Ces

décisions, tel le choix de considérer les virus comme des organismes moléculaires par Bandea, sont le reflet d'une approche complexe alliant des prises de position sur les origines des virus, leurs rôles dans l'évolution et/ou l'écologie ou encore leur classification. Ceci nous conduit donc à ce que nous considérons être le troisième résultat principal de nos recherches. L'activité scientifique est parfois faite de prises de position qui ne sont pas de pures déductions logiques à partir d'un ensemble de données ; les « décisions » prises par les chercheurs peuvent être le reflet de préférences ou d'une certaine confiance accordée à certaines méthodes plutôt qu'à d'autres, d'une certaine manière d'interpréter les données ou encore d'une certaine manière de se positionner par rapport aux autres chercheurs ; quoi qu'il en soit, ces décisions ne peuvent faire sens que si l'on examine comment une chercheuse ou un chercheur se positionne sur d'autres aspects de ses recherches.

C'est pourquoi, et c'est là notre quatrième résultat important, nous pensons qu'il est très important de cesser de déconnecter la question « les virus sont-ils vivants ? » de l'ensemble des débats où elle apparaît : débats sur les origines des virus ou leurs rôles dans les origines de la vie, débats sur les rôles écologiques ou évolutionnaires des virus, débats sur la classification des êtres vivants (traditionnels) et des virus. Ce n'est que dans le cadre général des débats sur la place et le rôle des virus dans le monde vivant que la question « les virus sont-ils vivants ? » et les prises de position des chercheurs face à cette question prennent tout leur sens.

Les débats sur la place des virus dans le monde vivant sont donc le reflet de différentes manières de découper la réalité biologique, de différentes manières de construire une catégorie biologique (définition, statut), de l'ordonner (classification) et d'en étudier la dynamique (évolution, écologie, origines).

Tout cela conduit à se demander dans quelle mesure la construction d'une catégorie biologique (vie, virus) peut avoir un impact sur la manière dont un chercheur travaille, définit ses objectifs de recherche et ses méthodes, ou encore interprète des données. En répondant à cette question, nous cherchons à savoir si les débats sur la place des virus dans le monde vivant, et les positions que les chercheurs adoptent, sont « sans

effet » sur la recherche en biologie et en virologie, s'ils sont « purement spéculatifs », ou si au contraire le choix d'une définition ou approche de la vie, ou le choix d'une conception des virus, peut avoir un réel impact sur la recherche.

Sur l'aspect spéculatif des débats sur la place des virus dans le monde vivant

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 5, le terme « spéculatif » a pu être employé pour qualifier notamment les questions « les virus sont-ils vivants ? » et « les virus sont-ils des organismes ? ». Le biologiste Sir Christopher Andrewes par exemple défendait en 1952 l'idée que ces questions n'étaient pas spéculatives, terme dont il donnait alors des synonymes : « formel », « académique » (Andrewes 1952b).

Spéculatif peut cependant avoir plusieurs sens. D'une part, ce terme peut être opposé à « pratique ». Est spéculative (au sens fort) une question dénuée de conséquences concrètes, pratiques sur la recherche, ou (au sens faible) une question qui a, relativement à d'autres questions, moins de chances d'aboutir à des effets susceptibles de modifier la manière dont la recherche se fait et trouve des applications. Mais le terme spéculatif est parfois utilisé dans un autre sens. Il peut (au sens fort) signifier que la question posée a peu de chances, ou pas de chances du tout, de trouver une réponse car les données ou moyens d'investigation sont *définitivement* insuffisants, ou (au sens faible) sont *pour le moment* insuffisants. Par exemple, la question des origines des virus peut être considérée comme spéculative par certains chercheurs dans la mesure où il semble difficile voire impossible de pouvoir proposer plus que des hypothèses : puisque nous ne disposons d'aucun fossile de virus, d'aucune trace, comment trancher entre les différentes hypothèses ? Et si les données actuelles sur les génomes viraux peuvent certes fournir une base pour proposer des hypothèses, comment discriminer entre ces différentes hypothèses sur les origines des virus puisque les données peuvent également soutenir l'une ou l'autre ?

Nous laisserons de côté ici le problème de l'aspect spéculatif des débats au second sens du terme, car nous l'avons déjà traité dans le chapitre 6, en soulignant notamment qu'il était délicat de savoir si le problème de la sous-détermination empirique des différents scénarios concernant l'origine des virus et concernant les rôles des virus dans les origines de la vie était un problème temporaire ou définitif. La philosophe de la biologie Maureen O'Malley semble également rester prudente sur la possibilité d'arbitrer entre ces différents scénarios, notant que

ces différents scénarios évolutionnaires ne peuvent pas encore être discriminés par les données et méthodes actuelles, et pourraient ne jamais l'être – parce que le bon type de données pourrait ne jamais être accessible, et parce que les affinités pour des hypothèses particulières sont fortes. (O'Malley 2014, p. 210)

Notre objectif est ici de montrer que des questions telles « les virus sont-ils des êtres vivants ? » ou encore « les virus sont-ils des organismes ? » ne sont pas « purement » spéculatives dans le sens où elles n'auraient aucun *effet* sur la recherche biologique.

Dans une certaine mesure, nous avons déjà montré que la controverse n'est pas purement spéculative au sens où elle permet de *rendre explicite et plus précise* une définition du vivant ou des virus qu'un chercheur ou groupe de chercheurs utilise. En outre, l'étude de cette controverse permet de montrer les *rôles que peuvent avoir les définitions dans les recherches*. Nous avons ainsi montré que le choix d'une définition de la vie ou le choix d'une certaine manière de conceptualiser les virus pouvait avoir un impact clair sur la formulation d'une hypothèse sur les origines des virus ou leurs rôles dans les origines de la vie (voir par exemple le chapitre 6).

Cependant, on pourrait objecter que ce n'est pas là une preuve décisive de l'impact *concret* des débats sur la place des virus dans le monde vivant sur la recherche, car le fait de *rendre explicite et plus précise* une définition n'a pas forcément un impact dans la pratique : l'impact pourrait rester simplement « théorique ». En outre, il semble que si le choix d'une définition de la vie ou des virus conduit à la formulation d'hypothèses sur les origines des virus ou de la vie, là encore il n'est pas sûr qu'il y ait un impact tangible sur la pratique de la recherche, car les hypothèses ainsi formulées restent

difficilement testables, c'est-à-dire spéculatives (cette fois au sens où elles ont peu de chances de trouver confirmation ou d'être discriminées les unes des autres). Donc même si le choix d'une définition de la vie ou des virus *a un impact* sur la formulation d'hypothèses scientifiques, on pourrait encore dire que nous n'avons affaire qu'à de la « spéculation » dès lors que ces hypothèses *n'ont-elles-mêmes aucun impact concret* sur l'évolution des connaissances biologiques, puisqu'il est impossible de décider entre ces hypothèses et de les mettre concrètement à l'épreuve.

C'est pour répondre à cette possible objection que nous avons choisi de conclure cette thèse en montrant que les débats sur la place des virus dans le monde vivant peuvent avoir un impact concret dans certains domaines, c'est-à-dire qu'ils peuvent modifier « en pratique », et non plus seulement « en théorie », la manière dont la recherche se fait. Débattre de la place des virus dans le monde vivant, de la définition des virus et de leur statut d'être vivant ou d'organisme, peut avoir des conséquences pratiques directes et fortes sur l'élaboration et le développement d'un programme de recherche et de ses applications. Il s'agit donc de prouver que les conséquences d'un débat sur le sens du mot « virus » ou sur la nature (vivante) des virus ne sont pas toujours simplement théoriques et indirectes : pour ne pas être « spéculatif », un tel débat devrait avoir des conséquences pratiques directes et on devrait pouvoir en voir les effets sur les programmes de recherche et leurs applications.

Pour prouver cela, on peut se référer au domaine de l'écologie, et en particulier à l'étude de la biodiversité et à la mise en place des politiques de conservation de cette biodiversité.

Le terme « biodiversité », forgé dans les années 1980 par la contraction de « diversité biologique », expression elle-même apparue dans les années 1950 et héritière des concepts et problèmes de ce qu'on appelait alors « la diversité écologique » (Malaterre 2013, p. 220 ; Magurran 2004, Takacs 1996)¹, est un terme qui désigne de manière

¹ « L'une des raisons probables de la mise sous les projecteurs du terme 'biodiversité' dans les années 1980 et du remplacement de l'expression 'diversité écologique' est le fait que la recherche sur la diversité écologique apparaissait à ce moment-là comme étant dans une impasse. Cette situation résultait de l'incapacité des études de la diversité écologique à rendre compte de la relation entre la

générale la diversité du *vivant*. Le « bio » de « biodiversité » renverrait ainsi aux êtres vivants, au monde vivant. C'est ce que semble conforter la plupart des définitions données à ce mot. Le philosophe de la biologie Christophe Malaterre, rattaché à l'Université du Québec à Montréal, présente certaines de ces définitions et montre que l'objectif est bien de rendre compte de la diversité du « vivant », bien que les différentes définitions n'aient pas toutes la même extension (Malaterre 2013, p. 221). En effet, certaines associent la biodiversité à la diversité des *organismes* ou à la variété de la *vie* à différentes échelles et niveaux d'organisation biologique (au sein d'une espèce, entre les espèces et au sein des écosystèmes) (Harper & Hawksworth 1995, p. 6 ; Gaston & Spicer 2004, p. 3) alors que d'autres sont plus restreintes car centrées sur la diversité des *espèces* (Hubbell 2001, p. 3 ; Magurran 2004, p. 8).

Toujours est-il que la biodiversité est généralement pensée comme la diversité du *vivant*, de manière plus ou moins explicite.

Une supposition tacite accompagne en général le concept de biodiversité, soit la supposition que c'est la diversité de ce qui est vivant qui nous concerne. Etymologiquement parlant, la biodiversité est la diversité du « *bios* », c'est-à-dire de la vie. Coller à cette étymologie a pour conséquence que la biodiversité doit rendre compte de tout ce qui est vivant et peser la contribution relative de la diversité de toutes les formes de vie ; et réciproquement, que toutes les entités non vivantes doivent être exclues de cette enquête. (Malaterre 2013, pp. 230-1)

Etant donné que la biodiversité est généralement comprise comme la diversité du *vivant*, cela soulève une première question : *faut-il, ou peut-on, inclure les virus dans les études de la biodiversité ?* Mais notre objectif étant d'examiner si débattre de la définition des virus et de leur statut (vivant, organisme) est spéculatif ou non, c'est surtout cette seconde question qui nous intéresse ici : *Est-il nécessaire de statuer sur la nature (vivant, organisme) des virus pour pouvoir les inclure – ou refuser de les inclure – dans les études sur la biodiversité et pour savoir comment les inclure (comme n'importe quel organisme ou d'une manière sensiblement différente) ?*

diversité des espèces et la stabilité des écosystèmes, au point de vue théorique comme au point de vue empirique » (Malaterre 2013, p. 220, voir également la note 1 de ce même article ; Sarkar 2005).

Dans l'article que nous avons mentionné ci-dessus, article consacré à la diversité microbienne, Malaterre défend l'idée qu'il est nécessaire d' « étendre la diversité microbienne à la frontière entre le vivant et le non vivant », c'est-à-dire qu'il est nécessaire d'inclure les virus et d'autres entités qui ne sont « pas clairement vivantes », tels les plasmides, les satellites, les virophages, les prions, les viroïdes par exemple, dans les études sur la biodiversité.² L'inclusion des virus et autres entités qui ne sont « pas clairement vivantes » ne va certes pas de soi. D'un côté, la microbiologie inclut souvent, outre les microbes cellulaires clairement vivants (procaryotes et eucaryotes unicellulaires), d'autres entités ayant un intérêt biologique, dont les virus, notamment parce que ces entités « possèdent les mêmes constituants élémentaires que les organismes uni- et pluricellulaires – acides nucléiques et/ou acides aminés, ainsi que le même code génétique – et parce qu'elles sont également capables d'évolution darwinienne » (Malaterre 2013, p. 228). Pourtant, d'un autre côté, on pourrait refuser de considérer ces entités comme vivantes.

Il y a débat, cependant, car ces entités ne sont pas considérées comme vivantes par certaines définitions – en particulier parce qu'elles ne possèdent ni métabolisme auto-entretenu ni capacité à se reproduire de manière autonome (par exemple Joyce 1994, Ruiz-Mirazo et al. 2004, Moreira & López-García 2009). Selon de tels critères, ces entités devraient être exclues du cadre des études sur la biodiversité. (Malaterre 2013, pp. 228-9)

Avant de présenter les arguments de Malaterre en faveur de l'inclusion de ces entités dans la biodiversité, il nous semble important de souligner qu'une des prémisses de

² Dans une note qui définit précisément chacune de ces entités, Malaterre remarque d'une part que les virophages sont généralement considérés comme un sous-groupe des satellites, agents viraux « composés d'acide nucléique (ADN ou ARN) qui ne peuvent se reproduire que si les cellules hôtes sont également co-infectées par un autre virus spécifique appelé helper-virus ou master virus » (Malaterre 2013, p. 228, note 7 ; voir également le chapitre 6 de cette thèse). Mais Malaterre justifie également l'inclusion des prions dans cette liste d'entités « non clairement vivantes ». Les prions sont souvent décrits comme des agents infectieux ne possédant pas d'acide nucléique mais composés uniquement de protéines dont le repliement particulier expliquerait la pathogénicité (Prusiner 1982 ; sur les différentes hypothèses sur la nature des prions, voir par exemple Bandea 2009c qui défend quant à lui une conception virale des prions et l'impact d'une telle conception au niveau thérapeutique). La capacité à transmettre cette pathogénicité (à induire le repliement anormal d'autres protéines similaires) et, plus récemment, la découverte de la capacité des prions à évoluer (Li et al. 2010) sont les raisons pour lesquelles Malaterre inclut les prions ici.

son raisonnement pourrait ne pas être tout à fait exacte. En effet, refuser de considérer les virus comme vivants n'implique pas nécessairement ou logiquement de les exclure de la biodiversité, ce que sous-entend pourtant Malaterre lorsqu'il écrit que ces entités « devraient être exclues du cadre de la *biodiversité* » si on les considère comme non vivantes. Refuser de considérer les virus comme vivants implique-t-il nécessairement de les exclure de la *biodiversité* ? Nous avons vu dans le chapitre 6 que certains chercheurs dissociaient la considération de la nature (vivante ou non) des virus de celle des rôles qu'ils peuvent avoir dans l'évolution et l'écologie (Moreira & López-García 2009). Le raisonnement de Malaterre ne fonctionne donc que si la biodiversité est définie de manière stricte comme la diversité des êtres *vivants*.

En dépit du statut problématique des entités « non clairement vivantes », Malaterre souligne pourtant trois ensembles de raisons qui plaident en faveur de l'inclusion de ces entités, à savoir leur *abondance* dans les différents environnements (sols, environnements aquatiques par exemple), leur *diversité morphologique, structurale et génétique*, et enfin l'importance de leurs *rôles écologiques*.³ Par exemple, Malaterre mentionne, en plus des relations complexes entre les virus et leurs hôtes allant du parasitisme à la symbiose, la manière dont les virus peuvent affecter la distribution géographique de certaines plantes, l'impact possible des virus sur l'adaptation de certains organismes à leur environnement (Wren et al. 2006) ou encore l'impact cumulé des virus et de leurs hôtes sur les cycles biogéochimiques (Fuhrman 1999). Malaterre pense ainsi qu'étant donné qu'il existe « des phénomènes écologiques dont l'explication requiert la prise en compte d'entités qui ne sont pas clairement vivantes comme les virus », l'inclusion de ces entités dans les études sur la biodiversité est « tout à fait légitime » (Malaterre 2013, p. 230).

Cependant, inclure de telles entités pose la question de savoir comment choisir les entités qui doivent être prises en compte dans les études sur la biodiversité, c'est-à-

³ Il nous semble important de noter que Malaterre s'appuie dans ce passage presque uniquement sur des données concernant les virus, à l'exception d'une mention de travaux portant sur les viroïdes (Malaterre 2013, p. 230).

dire comment fixer une « limite basse » à la biodiversité.⁴ On pourrait certes penser qu'il n'est pas nécessaire de fixer une limite basse claire et qu'on peut laisser chaque étude sur la biodiversité libre d'inclure ces entités « non clairement vivantes » ou non. Mais ce que Malaterre nomme le « problème de la limite basse » de la biodiversité n'est pas, comme il le souligne, un problème trivial, c'est-à-dire que c'est un problème qui est non seulement loin d'être simple mais qu'il est également loin d'être sans importance (Malaterre 2013, pp. 219-220). Etant donné que la « biodiversité » est un concept scientifique, sa définition a des implications pour la recherche et ses applications.

Ne pas chercher à résoudre le problème de la limite basse place le concept de biodiversité sur des fondements plutôt fragiles. Comment pouvons-nous prétendre étudier scientifiquement la biodiversité si nous ne savons pas au final à quoi cette diversité renvoie ? Comment peut-on même mesurer la biodiversité si nous ne savons pas précisément quelles unités doivent être prises en compte ? Bien sûr, on pourrait répondre que la 'biodiversité' devrait plutôt être comprise comme un concept populaire pouvant être construit de manière multiple et vague, ce qui n'exigerait pas de résoudre le problème de la limite basse. Cette position est, je pense, intenable parce que la biodiversité est au centre d'un grand nombre d'études scientifiques et parce que le domaine public dans son ensemble s'appuie sur la science comme sur un guide pour comprendre véritablement cette diversité et prendre des mesures concrètes appropriées. C'est parce que la biodiversité est un concept *scientifique* qu'il requiert que ses présupposés fondamentaux soient soigneusement examinés, et en particulier le problème de la limite basse. (Malaterre 2013, pp. 232-3)

Nous sommes tout à fait d'accord ici sur le fait qu'il est nécessaire de déterminer précisément jusqu'où s'étend la « biodiversité » afin de rendre rigoureuses, utiles – et

⁴ Malaterre distingue pourtant bien ce problème fondamental de celui qui consiste à définir les « unités » de biodiversité, notamment parce que lorsqu'on cherche à définir des unités de biodiversité (gènes au sein de populations, populations au sein des espèces, espèces, traits, etc.), on présuppose que le problème de la limite basse est résolu (en considérant que ce sont les organismes vivants qui sont concernés par la biodiversité). (Malaterre 2013, p. 232)

comparables ! – les différentes études portant sur la biodiversité. Pour résoudre ce problème de la limite basse, Malaterre examine alors deux options.

La première consisterait à utiliser la « vie » (une définition de la vie) comme critère pour délimiter ce qui doit être pris en compte dans les études sur la biodiversité. Cette option conduit à une alternative, un choix binaire, reflet d'une dichotomie entre ce qui est vivant et ce qui ne l'est pas.

[Il s'agit alors] de décider si les virus et autres entités similaires sont vivants ou non. Si oui, alors ces entités devraient être comptées comme de la 'biodiversité'. Si non, alors elles devraient simplement être exclues de la 'biodiversité'. Elles resteraient bien évidemment l'un des objets des études portant sur la *diversité* – en particulier, possiblement, des études portant sur la diversité géographique ou des paysages par exemple – mais elles ne seraient pas incluses dans ce qui compte comme *biodiversité*. (Malaterre 2013, p. 231)

Cette analyse nous conduit à soulever une question : en quoi inclure les virus (par exemple) dans les études sur la « diversité » (géographique) est-il fondamentalement différent de les inclure dans les études sur la « biodiversité » ? Comme le note Maureen O'Malley dans un article consacré à l'examen des rôles écologiques des virus, les études biogéochimiques « black-box » en général les entités remplissant divers rôles fonctionnels, c'est-à-dire que ce qu'est l'entité (son statut) s'efface derrière les rôles fonctionnels dont elle est le sujet (O'Malley 2016, p. 71). Autrement dit, on pourrait penser que le statut d'une entité (vivante ou non, appartenant à la biodiversité ou à la diversité géographique) n'a pas forcément de conséquence sur la manière dont elle sera prise en compte dans les études, puisque ce qui compte c'est ce que l'entité fait et non ce qu'elle est. Si l'on suit un tel raisonnement, alors il n'est pas important de décider si les virus sont vivants ou non ou « entre les deux » pour les études sur la (bio)diversité : ces débats ne seraient que de la spéculation.

Nous reviendrons sur l'importance de préciser le statut des virus dans les études écologiques, en discutant justement l'article de Maureen O'Malley. Cependant, nous tenons dès maintenant à souligner notre désaccord avec le raisonnement présenté ci-

dessus. En effet, ce raisonnement suppose qu'une entité biologique est « traitée » de la même manière qu'une entité non biologique dans les études sur la diversité, autrement dit qu'une espèce microbienne est traitée de la même manière qu'un paysage, qu'un cours d'eau ou encore que la température. Si d'un certain point de vue tous ces éléments sont des « variables » introduites dans les équations et dans les modèles, il nous semble que ces variables ne sont pourtant pas traitées de la même manière s'il s'agit de température ou d'une espèce microbienne, car les fonctions qu'on leur attribue, les rôles qu'elles peuvent jouer dans un modèle donné ne sont pas les mêmes. En outre, la température est *une* variable alors que l'espèce microbienne peut être décomposée en *différentes* variables (habitat, taux de croissance de la population, traits génétiques, ressources, etc.). Ce point nécessiterait de plus amples recherches, mais il nous semble à ce stade qu'il est difficile de soutenir qu'il est équivalent d'inclure les virus dans la *biodiversité* et de les inclure dans la *diversité géographique* par exemple. En ce sens, l'alternative présentée par Malaterre – inclure les virus et autres entités non clairement vivantes dans la *biodiversité* *ou* dans la *diversité géographique* – ne présente pas deux choix équivalents, conventionnels, mais bien deux « bifurcations », pour reprendre les termes de Reichenbach (2004 [1938], voir le chapitre 6 de cette thèse).

Malaterre estime pourtant que cette première option, consistant à s'appuyer sur une définition de la vie pour déterminer ce qui relève de la *biodiversité*, est intenable, dans le présent et fort possiblement dans le futur également, car « il n'y a présentement aucune définition de la vie consensuelle qui soit disponible pour rendre possible une distinction claire entre entités vivantes et non vivantes » (Malaterre 2013, p. 233 ; pour le détail de l'examen des définitions variées de la vie et des désaccords, voir Malaterre 2013, pp. 233-4 ; voir également Gayon et al. 2010, Palyi et al. 2002, Popa 2004 ; et le chapitre 6 de cette thèse notamment). Décider de s'appuyer sur une définition de la vie pour déterminer la limite basse de la *biodiversité* aboutirait donc, selon Malaterre, à des constructions de la *biodiversité* potentiellement aussi variées que les définitions de la vie elle-même, ce qui n'est pas une réelle solution au problème.

La deuxième option que suggère Malaterre consiste alors à reconsidérer la manière de définir la vie, non plus de manière dichotomique mais de manière gradualiste et continue. Cela permettrait d'inclure éventuellement des entités dans la biodiversité qui ne sont « pas clairement vivantes » mais qui ne sont pas non plus « clairement non vivantes ». Malaterre défend en effet l'idée qu'envisager la frontière entre le vivant et le non vivant de manière continue fait beaucoup plus sens à la lumière de la réalité biologique.

[...] au vu des nombreuses entités récemment découvertes, entités qui peuplent l'espace entre les molécules organiques simples et les organismes unicellulaires complètement vivants – prions, plasmides, virophages, satellites, virus, bactéries symbiotes fortement réduites⁵, etc. – la vie apparaît moins comme étant une question de tout ou rien que comme étant quelque chose qui apparaît par degrés et zones grises. (Malaterre 2013, p. 234)

L'idée serait alors d'inclure ces entités non clairement vivantes mais sans leur donner exactement le même statut que celui des organismes vivants (entités clairement vivantes). Il faudrait alors définir précisément des « degrés de vie », c'est-à-dire une échelle allant de ce qui est clairement non vivant à ce qui est clairement vivant, chaque degré pouvant alors être associé à un certain statut au sein de la « biodiversité ». Mais dans l'attente d'une échelle plus précise, Malaterre propose une solution temporaire.

En attendant que cela soit fait [c'est-à-dire que le concept de biodiversité soit ancré dans des fondements plus stables], on pourrait penser à restreindre la 'biodiversité' aux entités clairement vivantes – à commencer par les organismes unicellulaires tels les bactéries, archées et protistes – tout en regroupant les études sur la diversité de toutes les entités non clairement vivantes comme les virus et autres au sein d'un concept spécifiquement nommé 'diversité sous-microbienne'. Bien que cela ne soit pas une réponse directe au problème de la limite basse, et malgré le fait que cela coupe la diversité microbienne en deux,

⁵ Il s'agit de bactéries endosymbiotes (vivant à l'intérieur d'autres cellules) ayant perdu de nombreuses fonctions et gènes. Malaterre donne l'exemple de *Carsonella ruddii* et de *Hodgkinia cicadicola* « dont les minuscules génomes sont dépourvus d'un grand nombre des gènes permettant la vie » (Malaterre 2013, p. 228).

cela pourrait aider à au moins signaler la difficulté conceptuelle qu'il y a à décider dans quelle mesure la 'biodiversité' est la diversité du 'bio'.
(Malaterre 2013, p. 235)

Cette solution ne prétend pas mettre de côté la possibilité par exemple de considérer que le problème de la limite basse puisse être résolu de manière pluraliste, « faisant de la 'biodiversité' un concept dont les constructions variées dépendent des objectifs des scientifiques et de la spécificité de leur objet d'étude » (Malaterre 2013, p. 235). Effectivement, il est probable que « la » biodiversité reste une construction plurielle qui varie avec les objectifs de recherche, comme c'est déjà le cas – l'essentiel étant de pouvoir néanmoins comparer certaines études ayant des objectifs similaires, portant sur la même « biodiversité ». Ainsi, la limite basse pourrait elle-même varier, selon les contextes et objectifs de recherche.

L'analyse de Malaterre nous semble en tout cas souligner un point important : il est essentiel de pouvoir débattre du statut des virus (mais aussi des autres entités qui ne sont pas tout à fait vivantes) et de leur place dans la biodiversité, car de ces débats et des prises de position qui en découlent résultent des programmes de recherche particuliers qui eux-mêmes peuvent conduire à des politiques de conservation ou à des mesures différentes. L'impact de ces débats et d'une prise de position est donc ici tout ce qu'il y a de plus concret. Cependant, prendre position ne veut pas forcément dire « trancher » entre vivant et non vivant (ou entre organisme ou non). Prendre position c'est déterminer précisément un statut, entre vivant et non vivant, en fonction des rôles que les virus (notamment) jouent au sein de la biodiversité.

C'est justement la question du statut à accorder aux virus qui fait l'objet de l'article de O'Malley intitulé « Le virus écologique » (O'Malley 2016).

Partant du constat que, depuis la fin des années 1980 notamment, les virus ont été reconnus comme étant des acteurs écologiques essentiels, O'Malley se demande quel

statut leur accorder, étant donné que les virus ne sont pas en général conçus comme étant des organismes.⁶

L'écologie est généralement décrite comme l'étude des organismes interagissant les uns avec les autres et avec leurs environnements. De ce point de vue, les virus – qui ne sont pas habituellement considérés comme des organismes – seraient simplement des parties de l'environnement (O'Malley 2013, p. 71)

La question du statut (organisme ou non, vivant ou non, biotique ou abiotique) des virus se pose car nous faisons face à une forme de paradoxe : les virus ne sont pas considérés (en général) comme des organismes ; et pourtant les rôles écologiques importants qu'ils jouent semblent les rapprocher des organismes, les apparenter à eux (du point de vue non pas fonctionnel, mais des rôles écologiques) plus qu'à des facteurs abiotiques. L'objectif de O'Malley est alors de montrer qu'il est possible de faire des virus des « agents écologiques qui sont au moins comparables et possiblement égaux aux acteurs organismaux » (O'Malley 2016, p. 71), autrement dit de donner un statut aux virus équivalent à celui des organismes dans l'écologie. Mais cela ne veut pas dire, comme le précise O'Malley, faire des virus des « organismes ». Les virus peuvent être des agents écologiques *comparables aux organismes* sans être eux-mêmes des organismes (un organisme étant ici défini de manière fonctionnelle, comme une entité qui notamment possède son propre métabolisme et est capable de se reproduire de manière autonome).

O'Malley montre d'abord que c'est dans un contexte relativement récent qu'il faut repenser le statut écologique des virus. En effet, c'est surtout depuis la fin des années

⁶ L'auteur ne cite aucune référence précise pour appuyer ce point. Nos propres lectures des articles portant sur l'écologie virale nous conduisent à penser que la plupart des biologistes s'intéressant aux rôles écologiques des virus voient ceux-ci soit comme des organismes (par exemple Danovaro et al. 2008, p. 1084), soit (plus souvent semble-t-il) comme des « formes de vie » différentes des organismes cellulaires (voir par exemple Suttle 2007, p. 801, Danovaro et al. 2011, p. 995, Rohwer & Barott 2013, p. 283 ; on peut noter que dans ce dernier article, Rohwer et Barott ne mettent pas de guillemets à « formes de vie », ce que font les autres auteurs). Ces quelques références ne suffisent certes pas pour donner une idée précise de la manière dont les biologistes travaillant sur l'écologie virale conçoivent la « vie » des virus : cela nécessiterait une enquête plus approfondie. A ce stade, on peut simplement faire l'hypothèse suivante : il est possible que les chercheurs travaillant sur l'écologie virale conçoivent les virus davantage comme des formes de vie (semblables ou non aux organismes cellulaires) que comme des entités inertes et non vivantes.

1980 que l'écologie virale s'est consolidée et fortement développée, tant au point de vue des idées – les virus ayant pu être considérés dans le passé comme étant « écologiquement non importants » car on croyait leur nombre peu élevé dans l'environnement (O'Malley 2016, p. 72 ; Bergh et al. 1989, p. 467 ; Greenberg 1956 ; Spencer 1955 ; Zobell 1946) – qu'au point de vue des méthodes.

Ce qui a changé à la fin des années 1980, c'est la quantification des virus et le degré d'activité qu'on leur a attribué. Le comptage direct plutôt que les études basées sur la culture [des virus et de leurs hôtes] a été le changement méthodologique qui a introduit l'analyse écologique dans le monde viral. (O'Malley 2016, p. 72)

Le comptage direct, associé à de nouvelles méthodes de visualisation mais également à des méthodes micrographiques⁷ et expérimentales permettant de prouver que les virus étaient bien la cause de la lyse des cellules (dans le cas des virus lytiques, objet de la plupart des études), ont permis de donner aux virus un véritable rôle écologique et théorique.

Les virus ont ainsi commencé à combler un vide théorique dans les modélisations mathématiques concernant la dynamique et productivité aquatiques, et en particulier la production et le cycle du carbone. On admettait déjà que la prédation de petits microorganismes photosynthétiques par de plus grands microorganismes était une explication insuffisante des taux de mortalité des premiers [...]. Même si la relation protiste-procaryote pouvait être bien représentée sous la forme d'une structure oscillatoire du même type que celle qui est centrale dans les modèles écologiques concernant les grands organismes, cette dynamique proie-prédateur ne rendait compte que partiellement des fluctuations de la biomasse des microorganismes. Les virus et la dynamique dont ils sont la cause fournirent une explication écologique qui complétait ces fossés théoriques. (O'Malley 2016, p. 72)

⁷ La micrographie désigne le fait de prendre une image photographique ou digitale d'un élément microscopique à travers un microscope (optique ou électronique).

Les rôles écologiques des virus sont donc essentiels pour comprendre la dynamique biologique et biogéochimique des environnements (ici aquatiques, mais l'auteure précise bien que les virus jouent également des rôles essentiels dans d'autres environnements comme les sols par exemple (O'Malley 2016, p. 72, note 5 ; Williams et al. 1987). Les virus ont non seulement un impact sur la structure et le fonctionnement des communautés microbiennes, notamment via un mécanisme consistant à « tuer le gagnant » (malgré certaines limitations de ce modèle ; voir O'Malley 2016, pp. 73-75), mais aussi par le biais du transfert latéral de gènes qui peut influencer de manière notable le comportement des hôtes du virus.⁸ Mais les virus ont également un rôle important dans la dynamique trophique (qui mange qui), car en lysant des cellules vivantes, les virus court-circuitent une partie de la matière organique à disposition des prédateurs, pour la rendre disponible pour d'autres microorganismes sous forme de matière organique dissoute (O'Malley 2016, p. 73 ; et références mentionnées).

Mais comme le souligne l'auteure, l'importance écologique des virus prend tout son sens dans les cycles biogéochimiques (par exemple le cycle du carbone). Le cycle du carbone consiste essentiellement dans la conversion de carbone inorganique (sous la forme de dioxyde de carbone) en composés organiques carbonés, et inversement. Les êtres vivants autotrophes fixent le carbone inorganique et le transforment en carbone organique qui peut être consommé par les hétérotrophes. Les autotrophes sont considérés comme « premiers producteurs » car ils fixent leur propre carbone alors que les hétérotrophes sont des « producteurs secondaires » parce qu'ils utilisent le carbone organique fixé par d'autres organismes (O'Malley 2016, p. 75 et p. 72). Introduire les virus dans ce cycle permet de comprendre que les virus, en lysant leur cellule hôte, augmentent à la fois la production première et secondaire de carbone car

⁸ O'Malley rappelle ici l'exemple des cyanophages, virus infectant les cyanobactéries. Les cyanophages transportent des gènes de photosynthèse qu'ils ne peuvent utiliser eux-mêmes mais qui peuvent permettre de restaurer la fonctionnalité des systèmes photosynthétiques de l'hôte en cas de dommage (O'Malley 2016, p. 75 ; voir également les références des travaux scientifiques mentionnés par l'auteure). « Les gènes viraux augmentent donc la photosynthèse et le taux de fixation de carbone par les cyanobactéries, accélérant ainsi le cycle géochimique en cours. Un retournement phylogénétique intéressant de situation veut que les gènes de photosynthèse du cyanophage soient originellement cyanobactériens et semblent avoir été acquis par les virus puis transmis par eux » (O'Malley 2016, p. 75).

ils mettent à disposition davantage de nutriments inorganiques et de matière organique. L'importance des virus dans le cycle du carbone ici, mais dans d'autres cycles biogéochimiques également, conduit logiquement à penser qu'ils sont à prendre en compte pour comprendre la biogéochimie de la planète et donc aussi le changement climatique.

Lorsque les virus transportent le carbone des premiers producteurs aux producteurs secondaires, et de ceux-ci à l'océan à nouveau (y compris par la séquestration du carbone dans les sédiments océaniques), ils jouent un rôle régulateur important qui contribue au changement climatique (Danovaro et al. 2011). Plus la planète se réchauffe, plus il est probable que cet impact sera fort. De hautes températures semblent souvent augmenter l'activité virale et le nombre de virus, associés à des effets sur les hôtes et les cycles géochimiques. Cependant, les prédictions sur les interactions entre les virus, les écosystèmes, les cycles géochimiques et le changement climatique sont encore vagues, car les interactions des virus et leurs effets sont rarement inclus dans les modèles concernant le changement climatique (Danovaro et al. 2011). C'est un oubli étrange, non seulement parce que les virus jouent des rôles causaux majeurs dans des processus importants pour le changement climatique, mais aussi parce que l'activité virale a en général été modélisée de manière effective à d'autres échelles des écosystèmes. (O'Malley 2016, p. 76)

Ces rôles écologiques importants rendent nécessaire de prendre en compte les virus dans les modèles écologiques mais aussi de préciser leur statut. L'auteure suggère alors qu'on peut penser un agent biologique sans que celui-ci soit un organisme.

La capacité des virus à être modélisés comme des entités tenant des rôles qui sont normalement attribués à des organismes (par exemple le rôle de prédateur) est intimement liée à leur pouvoir d'agent. Pour le dire différemment, la valeur épistémologique des virus dans les modèles tient à leur qualité d'agent biologique. Cela suggère que l'écologie virale peut faire apparaître une leçon philosophique intéressante, selon laquelle les agents biologiques les plus actifs et les plus interactifs ne sont pas nécessairement des agents organismaux. Bien que cela puisse paraître évident aux virologistes évolutionnaires et aux biologistes, la

plupart admettant que les virus interagissent et évoluent mais ne sont pas des organismes (par exemple van Regenmortel 2010 ; Moreira & López-García 2009), ce n'est pas toujours aussi clair dans les discussions qui concernent les agents biologiques. (O'Malley 2016, p. 73)

O'Malley propose alors plus précisément de concevoir les virus comme des « agents distribués », c'est-à-dire des agents qui ne peuvent être conçus hors des interactions qu'ils ont au sein d'un ensemble complexe d'agents, chacun ayant des rôles causaux dans le système.

L'écologie en général diminue l'importance conceptuelle et épistémique des organismes individuels *singuliers*. Les effets d'un unique organisme sont généralement insignifiants dans un cadre écologique. L'écologie s'appuie plutôt sur une conception distribuée de l'individu, où la cohérence biologique et l'activité sont distribuées au sein de collections d'organismes singuliers et de leurs parties. Ces agents distribués ont des effets causaux, mais cette causalité est l'activité agrégée d'une collectivité approximativement délimitée : l'individu distribué. (O'Malley 2016, p. 77)

Dans une telle perspective, il ne s'agit pas d'attribuer un statut aux virus *indépendamment des rôles écologiques qu'ils ont ou indépendamment du système écologique auquel ils prennent part*. Les virus sont des agents biologiques à part entière parce que la vie est distribuée, réalisée collectivement. Autrement dit, l'écologie permet d'envisager non plus un agent biologique paradigmatique (l'organisme) mais une activité biologique réalisée collectivement. Cela conduit à penser la vie comme une réalisation faite par des agents de type différent, tous n'étant pas des « organismes ».

Des entités autres que les virus sont également des agents distribués au sein d'écosystèmes (par exemple des types particuliers de métaboliseurs microbiens dans les cycles biogéochimiques), mais pour de nombreuses raisons cognitives et épistémiques, les virus sont un exemple idéal et provocateur de tels agents. Ils sont particulièrement intéressants à cet égard car ils sont situés à la frontière entre matière biotique et abiotique. Cela signifie que les virus suggèrent

également des alternatives à l'idée que les 'agents vivants' soient des agents biologiques d'un type privilégié. Au lieu de cela, concevoir les virus comme agents distribués conduit à voir la 'vie' comme un réseau d'interactions entre des entités biologiques. (O'Malley 2016, p. 77)

Ce que nous retenons ici de la proposition faite par O'Malley, c'est d'abord une autre façon de concevoir la vie. « Mon analyse suggère qu'une vision différente de la vie – vision qui distingue 'la vie' en général des entités vivantes singulières – pourrait advenir par l'examen de l'écologie virale » (O'Malley 2016, p. 71). Cette conception de la vie est non seulement inspirée de l'écologie mais correspond à ce que nous avons appelé une approche écologique de la vie, centrée non sur les entités vivantes mais sur les interactions dans le monde vivant.

Mais ce qui nous intéresse ici encore davantage, c'est la manière dont l'auteure essaie de rendre compte du statut des virus dans le monde vivant. O'Malley affirme qu'il n'est pas nécessaire de faire des virus des organismes pour reconnaître leurs rôles écologiques. Sur ce point, nous sommes entièrement d'accord. Une entité peut faire partie du monde vivant sans avoir le statut d'organisme vivant. Il faut alors leur donner un statut qui puisse concilier le fait que les virus aient souvent des rôles écologiques typiquement similaires à ceux associés aux organismes (telle la prédation) mais aussi d'autres types de rôles (tel le transfert horizontal de gène ou leur contribution au métabolisme de l'hôte). La proposition de O'Malley qui consiste à faire des virus des « agents distribués » permet certes de donner une place écologique aux virus, mais il nous semble que le concept d'agent distribué laisse de côté la caractérisation des rôles causaux et fonctionnels précis que jouent les virus. Pour le dire autrement, ce concept ne permet pas de situer les virus entre les organismes et les entités non vivantes, ce que Malaterre essayait de faire.

Il nous semble pourtant essentiel de traduire la spécificité des rôles écologiques des virus dans un statut précis, afin de les inclure au mieux dans les modèles. Cette tâche sera peut-être le fruit d'une recherche commune aux biologistes et aux philosophes. Définir précisément où se situent les virus, d'un point de vue écologique, entre les

organismes et les entités qui ne sont pas du tout vivantes, pourrait permettre de préciser, plus généralement, leur place dans le monde vivant.

La question était : *est-il nécessaire de statuer sur la nature (vivant, organisme) des virus pour pouvoir les inclure – ou refuser de les inclure – dans les études écologiques et pour savoir comment les inclure (comme n’importe quel organisme ou d’une manière sensiblement différente) ?* Il nous semble que l’enjeu est sans doute moins de « trancher » de manière dichotomique sur le statut « vivant ou non vivant » des virus que de déterminer quelle *place* ils ont dans le monde vivant. Les inclure dans la biodiversité par exemple leur donne de fait une place dans le monde vivant : mais ce qui reste à déterminer, c’est quelle place les virus ont dans ce monde vivant, comparativement à d’autres entités tels les macroorganismes, microorganismes ou encore tels des entités elles aussi à la frontière entre le vivant et le non vivant (prions, plasmides, etc.).

Pistes de recherche futures

Déterminer plus précisément le statut écologique des virus, et comment ce statut influence les programmes de recherche, constitue une piste de recherche future, tout comme la continuation de notre étude de la manière dont les virus interviennent dans les scénarios concernant les origines de la vie. De même, nous souhaiterions explorer deux autres domaines afin d’y mesurer l’impact des définitions (de la vie, des virus).

Tout d’abord, cette thèse a laissé de côté un domaine relativement jeune où la manière de définir la vie et les virus semble avoir une importance claire dans l’élaboration des programmes de recherche : l’astrovirologie. L’astrobiologie, aussi appelée parfois « exobiologie », est souvent citée comme l’un des domaines qui justifient que le concept de vie soit de nouveau réinterrogé. En effet, comment

chercher la vie ailleurs que sur Terre, ou en établir les conditions de possibilité, si l'on n'a pas une définition précise de ce que l'on cherche ? Au sein de l'astrobiologie, l'astrovirologie consiste plus précisément à déterminer dans quelle mesure les virus doivent être pris en compte par les programmes de recherche portant sur la possibilité de la vie extraterrestre et son éventuelle localisation. Notre objectif est d'analyser les arguments en faveur – et contre – l'inclusion des virus dans de telles recherches, et de déterminer quel(s) concept(s) de virus sous-tendent ces arguments, et quelle(s) définition(s) de la vie sont utilisées.⁹

Outre l'astrovirologie, cette thèse a laissé de côté les aspects médicaux des recherches sur les virus, pour se concentrer sur les questions biologiques et ne pas perdre de vue la question centrale de cette thèse : celle de la place des virus dans le monde vivant. Mais le choix d'une certaine manière de concevoir les virus pourrait également avoir un impact sur le diagnostic, sur la thérapeutique ou sur la prévention des maladies virales. Cette thèse a simplement évoqué par exemple la question des virus mutualistes et de leur impact possible sur la santé humaine. De même, nous avons simplement mentionné l'impact que pourrait avoir une conception virale des prions sur la thérapeutique (Banda 2009c). Ce sont ces pistes que nous aimerions développer à l'avenir.

Enfin, nous aimerions préciser l'impact de l'importance écologique des virus sur les programmes de recherche concernant l'étude, le traitement et la prévention des maladies infectieuses (virales en particulier). Notamment, l'écologie complexe des virus pose le problème de l'éradication (locale), voire de l'élimination (globale et définitive) d'une maladie donnée.

⁹ Je remercie à ce sujet Alberto Vianelli pour les discussions sur l'astrovirologie et pour avoir porté à ma connaissance un certain nombre d'articles prouvant que ce champ de recherche existe désormais de plus en plus comme un champ de recherche à part entière.

ANNEXE. ENQUETE BIBLIOMETRIQUE SUR L'EVOLUTION QUANTITATIVE DES DIFFERENTS PROBLEMES LIES A LA PLACE DES VIRUS DANS LE MONDE VIVANT (1930-2017)

Objectif et méthode

L'objectif de cette enquête bibliométrique est de mesurer la présence de certains problèmes ou certaines questions concernant les virus et leur place dans le monde vivant dans les publications scientifiques au cours du temps, et plus précisément au cours de la période allant de 1930 à aujourd'hui.

Les problèmes dont nous cherchons ici à suivre la présence au sein des publications scientifiques sont les suivants :

- Les virus sont-ils vivants ?
- Les virus sont-ils des organismes ?
- L'origine des virus et leurs éventuels rôles dans les origines de la vie
- Le problème de la « nature » des virus, problème relativement large et imprécis, mais qu'il semblait important de mesurer étant donné que les chercheurs, en biologie comme en philosophie, utilisaient et utilisent parfois l'expression « nature des virus » pour désigner le problème de la nature « vivante ou non vivante » des virus.
- Faut-il inclure les virus dans l'arbre de la vie ?¹

¹ Il est parfois difficile, en utilisant la recherche bibliométrique fonctionnant à l'aide de mots ou expressions clés, de cibler une question ou un problème précis. Par exemple, si l'on veut avoir une idée de la présence du problème du *statut* à donner aux virus (organismes ?) en fonction des rôles que jouent les virus dans l'écologie et l'environnement, il est risqué d'entrer des mots ou expressions comme « écologie », « virus » et « organisme », car les résultats peuvent ne pas refléter du tout le questionnement recherché. Pour ces cas, nous avons donc préféré faire une recherche plus générale sur « les virus sont-ils des organismes ».

Nous avons choisi d'étudier la période allant des années 1930 à aujourd'hui, et de diviser cette période en trois périodes d'environ trente ans. Plusieurs raisons nous ont poussée à procéder ainsi. Ce découpage est guidé par une hypothèse : les questionnements et débats sur la place des virus dans le monde vivant seraient plus présents depuis les années 1990, et cette présence plus importante suivrait une période de relatif « retrait » de ces questionnements à partir des années 1960-1970. Cette période de relatif retrait contrasterait donc non seulement avec la période qui suit (à partir des années 1990), mais aussi avec la période qui précède (jusqu'aux années 1950). En effet, avant les années 1950, la définition des virus et leur différence avec les microorganismes (telles les bactéries) n'étant pas établies et acceptées de manière générale au sein de la communauté scientifique, les débats sur la place des virus dans le monde vivant devraient être plus présents à cette période qu'après la reconnaissance de la spécificité des virus par rapport aux microorganismes, spécificité notamment développée par Lwoff dans son article « Le Concept de virus » en 1957.

Pour tester cette hypothèse [d'une présence importante des questionnements sur la place des virus dans le monde vivant avant l'établissement d'un concept de virus, période suivie d'une période de relatif retrait de ces questionnements, puis d'une période où ces questionnements se font à nouveau plus présents], nous avons donc décidé de comparer la période allant des années 1990 à nos jours (1990-2017) avec deux autres périodes relativement équivalentes en termes de durée : la période 1960-1990, et la période 1930-1960.

Les bornes de chaque période n'ont pas été choisies parce qu'elles marqueraient un « tournant » ou une date-clé. Même la publication par Lwoff en 1957 de son article ne saurait être prise pour un « tournant » au sens de changement immédiat. Les changements apportés par la diffusion et l'acceptation de cette définition des virus se font sentir sur le long terme, et notamment jusqu'aux années 1970 où certains auteurs ayant toujours conçu les virus comme des organismes semblent changer de discours, comme nous l'avons montré en examinant les publications de Burnet (chapitre 5). Cependant, les bornes données à chaque période ne sont pas purement arbitraires.

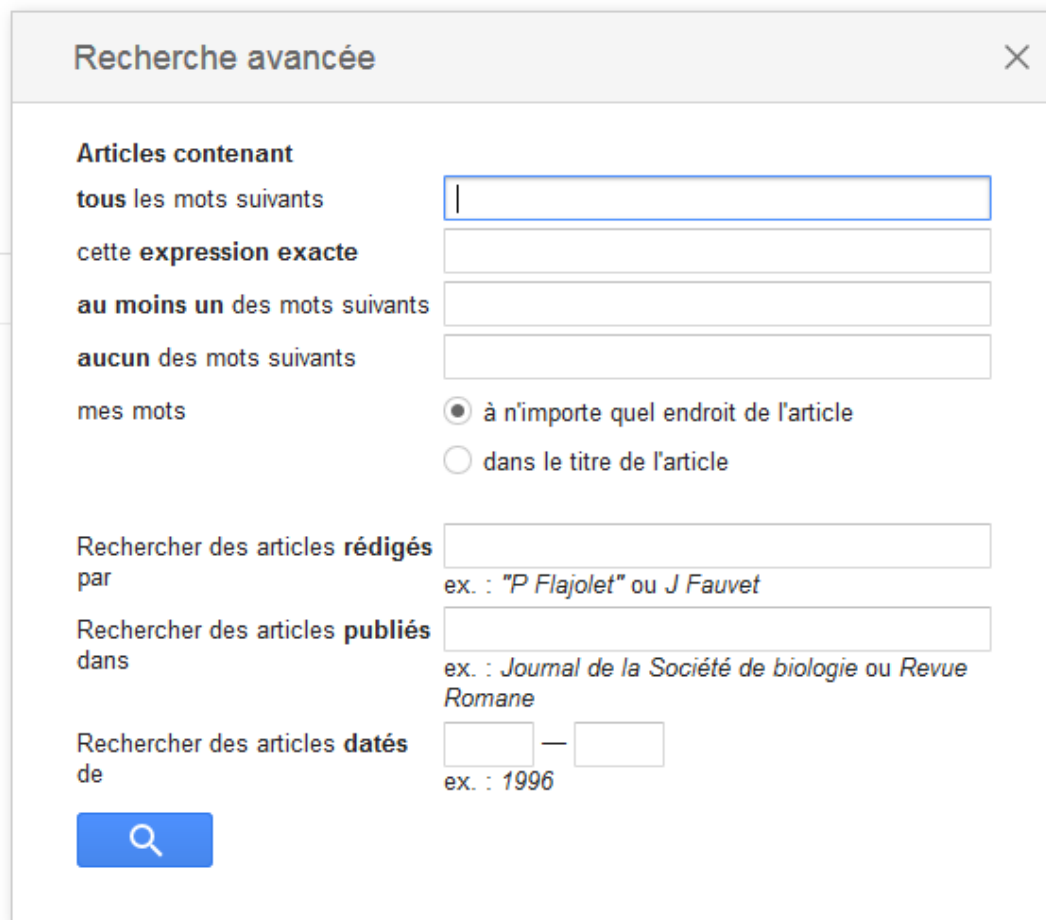
Les années 1930 sont associées notamment à la formulation d'une nouvelle hypothèse sur l'origine des virus (hypothèse de Green-Laidlaw) et à la cristallisation du virus de la mosaïque du tabac par l'équipe de Wendell Meredith Stanley en 1935, dont nous avons discuté l'impact sur divers questionnements, tels ceux sur la nature des virus, leur statut d'être vivant, le débat entre molécule et organisme ou encore sur les débats portant sur les rôles possibles des virus dans les origines de la vie (chapitre 3). Les années 1960 suivent la formulation, par André Lwoff, du concept de virus, et la diffusion massive de l'expression « biologie moléculaire » (chapitre 5). Enfin, les années 1990 marquent, comme nous le verrons, le développement de la génomique, puis de la « postgénomique », les travaux dans ces domaines étant parfois décrits comme une « révolution » dans la recherche en biologie. Nous montrerons dans quelle mesure cela a pu affecter les questionnements sur la place des virus dans le monde vivant (chapitre 6).

Les recherches ont été faites en utilisant la langue anglaise, langue la plus communément utilisée par les chercheurs. Ce choix de cibler les publications en langue anglaise pour notre étude bibliométrique ne présuppose pas que les autres langues n'étaient pas elles aussi représentées et importantes. Il serait d'ailleurs intéressant de faire une enquête portant sur les publications en allemand, français, japonais ou encore en russe, pour ne citer que quelques langues. Cependant, la langue anglaise, permettant en général de faire connaître à des chercheurs utilisant une langue donnée les travaux de chercheurs ayant une langue natale différente de la leur, permet d'étudier des échanges n'étant pas restreints en fonction d'une langue.

En utilisant la recherche avancée de Google Scholar (voir **Figure 1**), différentes questions ont été ciblées (voir **Figure 2**, dans « Résultats »). Le nombre de résultats est donné « brut », puis rapporté au nombre total de publications comportant le mot « *viruses* ». ² Ceci permet d'établir un pourcentage, pour chaque période, de

² Le choix de « *viruses* » (pluriel) plutôt que « *virus* » vient du fait que le mot « *virus* » est également utilisé dans d'autres langues, par exemple le français ou l'allemand. Pour que la recherche porte systématiquement sur la langue anglaise, et non pas parfois en anglais, parfois non, nous avons donc choisi « *viruses* ».

publications comportant les mots ciblés en fonction du nombre total de publications contenant, pour la même période, le mot « *viruses* ». On peut ainsi rendre comparables les chiffres obtenus pour les différentes périodes, les chiffres bruts ne reflétant absolument pas la différence en termes de quantité de publication entre, par exemple, la période la plus récente (1990-2017) et la période la plus ancienne (1930-1960).



The image shows a screenshot of the Google Scholar advanced search interface. The window is titled "Recherche avancée" and has a close button (X) in the top right corner. The search options are as follows:

- Articles contenant**
 - tous les mots suivants**: A text input field with a blue border.
 - cette expression exacte**: A text input field.
 - au moins un des mots suivants**: A text input field.
 - aucun des mots suivants**: A text input field.
- mes mots**
 - à n'importe quel endroit de l'article
 - dans le titre de l'article
- Rechercher des articles rédigés par**: A text input field with the example "ex. : 'P Flajolet' ou J Fauvet".
- Rechercher des articles publiés dans**: A text input field with the example "ex. : Journal de la Société de biologie ou Revue Romane".
- Rechercher des articles datés de**: Two text input fields separated by a minus sign, with the example "ex. : 1996".

At the bottom left, there is a blue search button with a magnifying glass icon.

Figure 1. Écran de recherche avancée de Google Scholar.

Les recherches ont systématiquement sélectionné « n'importe quel endroit dans l'article » (l'option « dans le titre de l'article » restreignant en général beaucoup trop les recherches). Selon les cas, l'objet de la recherche était entré soit dans « cette

expression exacte »³, soit dans « tous les mots suivants », soit une conjonction des deux. Une fois la recherche lancée et les résultats affichés, les cases « inclure les brevets » et « inclure les citations » ont été décochées.

À titre d'exemple, pour déterminer la présence de la question « les virus sont-ils vivants », nous avons entré « *are viruses alive* » [cette expression exacte], en cochant « à n'importe quel endroit de l'article », puis comparé les résultats pour les trois périodes étudiées.

Résultats

Avant tout, il nous faut préciser que cette enquête ne permet pas de déterminer l'importance accordée – par un chercheur donné ou par une communauté scientifique donnée – aux problèmes concernant la place des virus dans le monde vivant (relativement à d'autres problèmes concernant les virus par exemple).⁴ Néanmoins, cette enquête permet de montrer que les discussions sur la place des virus dans monde vivant ne représentent qu'une petite partie des publications sur les virus.

Les résultats indiqués dans le tableau suivant ont ensuite été convertis en diagrammes (voir chapitre 6).

³ L'utilisation de la recherche « cette expression exacte » évite les résultats correspondant à des publications où tous les mots sont présents, mais dans le désordre et à des endroits différents de l'article (*viruses, alive, are*). Ces publications ne posent donc pas la question qui nous intéresse.

⁴ Cette enquête bibliométrique n'a pas non plus la prétention d'offrir même un aperçu de la manière dont ces problèmes sont effectivement traités au sein des publications et des échanges entre chercheurs. Pour cela, nous renvoyons à l'analyse qualitative des publications dans le chapitre 6 de cette thèse.

Questions	1930- 1960	1960- 1990	1990- 2017
"are viruses alive" [expression exacte] / "viruses" [expression exacte]	0,0190%	0,0013%	0,0180%
"are viruses living" [expression exacte] / "viruses" [expression exacte]	0,0048%	0,0011%	0,0029%
"are viruses organisms" [expression exacte] / "viruses" [expression exacte]	0,0238%	0,0000%	0,0004%
"viruses are organisms" [expression exacte] / "viruses" [expression exacte]	0,0619%	0,0025%	0,0031%
"origin of viruses" [expression exacte] / "viruses" [expression exacte]	0,4095%	0,0249%	0,0634%
"viruses" [tous les mots suivants] "origin of life" [expression exacte] / "viruses" [expression exacte]	1,2619%	0,2390%	0,8357%
"nature of viruses" [expression exacte] / "viruses" [expression exacte]	2,6524%	0,1044%	0,1029%
"viruses are not organisms" [expression exacte] / "viruses" [expression exacte]	0,0048%	0,0000%	0,0021%
TOTAL	4,4333%	0,3732%	1,0264%

Table 1. Tableau indiquant les pourcentages respectifs des différentes questions relativement au nombre total de publications comportant, pour chaque période, le terme « viruses ».

INDEX

A

- Abergel, C., 564, 606, 624, 628, 632, 681, 682, 683, 685, 686, 688, 689, 690, 691, 692, 700, 702, 703, 705, 712, 748, 761
- Ackerknecht, E., 45, 47, 61, 62, 63
- Alexander, J., 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 173, 176, 182, 199, 221, 284
- Anderson, T.F., 303, 320, 328, 359, 367, 376, 377, 382, 383, 384, 385, 386, 388, 390, 412, 441, 476
- Anticontagionistes, 60, 61, 62, 63
- Arbre du vivant, 28, 41, 503, 517, 519, 523, 524, 536, 537, 544, 545, 546, 547, 549, 550, 551, 556, 558, 559, 560, 600, 601, 602, 603, 604, 655, 656, 657, 658, 660, 661, 663, 665, 667, 668, 669, 670, 672, 673, 674, 677, 678, 680, 682, 692, 693, 695, 696, 699, 702, 704, 709, 710, 712, 713, 745, 748, 749
- Autolyse transmissible, 308, 309
- Autonomie, 191, 215, 219, 220, 224, 225, 237, 282, 308, 336, 391, 392, 393, 398, 417, 418, 482, 522, 523, 559, 564, 568, 569, 570, 572, 574, 575, 580, 581, 582, 600, 621, 625, 627, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 649, 651, 653, 688, 689, 690, 691, 758, 759

B

- Bachelard, G., 38, 344, 624, 684, 685, 686, 690
- Bandea, C., 522, 538, 564, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 607, 608, 612, 614, 615, 616, 619, 625, 628, 629, 630, 631, 632, 636, 639, 640, 653, 654, 656, 731, 735, 748, 758, 761, 763, 768, 782
- Bapteste, É., 552, 657, 658, 664, 665, 666, 667, 674, 678, 679, 680
- Beijerinck, M., 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 131, 133, 134, 135, 136, 139, 140, 145, 151, 197, 250, 252, 411
- Bert, P., 93, 94, 95, 110, 112
- Biodiversité, 659, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 781
- Biologie moléculaire, 40, 245, 248, 319, 329, 334, 335, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 353, 354, 355, 356, 357, 359, 365, 388, 397, 400, 401, 403, 404, 409, 410, 411, 412, 413, 432, 433, 434, 441, 457, 458, 465, 474, 475, 488, 505, 506, 511, 512, 588, 679, 681, 785
- Bordet, J., 156, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 213, 214, 218, 237, 305, 306, 372, 373, 416, 422, 423, 424, 504
- Bougie filtrante, 39, 119, 123, 126, 234
- Bridges, C., 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 182, 221, 284
- Brochier-Armanet, C., 500, 501, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 670, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 692, 700, 705
- Burian, R., 197, 202, 203, 204, 206, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 304, 309, 310, 311, 312, 313, 416, 417, 418, 419, 421, 423, 424, 426, 427, 428, 430, 432, 433, 439, 451, 657
- Burnet, F.M., 40, 157, 158, 204, 230, 231, 236, 240, 243, 293, 297, 298, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 355, 357, 372, 378, 380, 382, 397, 412,

423, 424, 426, 430, 431, 437, 449, 452,
453, 473, 474, 475, 476, 478, 480, 481,
482, 483, 486, 491, 492, 505, 506, 507,
511, 512, 527, 543, 566, 582, 586, 643,
758, 784

C

Canguilhem, G., 38, 64, 80, 422
Cellule virale, 522, 605, 619, 620, 621, 623,
632, 633, 634, 635, 637, 644, 652, 758
Chastel, C., 108, 119, 137, 243, 377, 412,
466, 467, 488, 505
Ciuca, M., 202, 203, 205, 206, 207, 208,
209, 210, 213, 218, 372
Classification, 28, 29, 32, 56, 77, 78, 107,
116, 148, 149, 150, 151, 158, 167, 208,
217, 221, 224, 232, 233, 238, 383, 491,
493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500,
501, 502, 506, 519, 522, 524, 545, 547,
554, 557, 558, 559, 573, 576, 603, 657,
658, 665, 667, 677, 679, 680, 682, 693,
696, 713, 714, 729, 746, 749, 755, 760,
763
Claverie, J.-M., 556, 564, 606, 617, 619,
624, 628, 632, 681, 682, 683, 685, 686,
688, 689, 690, 691, 692, 700, 702, 703,
705, 712, 748, 761
Colloïde, 133, 140, 141, 146, 147, 159, 160,
161, 163, 169, 172
Concept moderne, 125, 128, 229, 353, 377,
403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410,
411, 412, 414, 464, 467, 469, 470, 472,
475, 480, 482, 484, 488, 513
Contage, 46, 53, 54, 57, 60, 61, 62, 63, 64,
67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 80, 82,
83, 92, 103, 136
Contagion, 39, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51,
53, 61, 62, 63, 67, 71, 88, 89, 112, 150
Contagionistes, 61
Contagium vivum fluidum, 124, 125, 127,
129, 131, 136, 137, 411
Controverse scientifique, 276, 517, 539,
560, 644

Cristallisation, 40, 162, 227, 229, 231, 242,
245, 246, 247, 248, 249, 250, 256, 269,
270, 271, 272, 283, 284, 288, 289, 290,
291, 292, 294, 296, 333, 377, 396, 470,
471, 762, 785

Cultures cellulaires, 73, 471, 491
Cytoplasmique, 181, 188, 223, 287, 288,
393, 417, 431, 483, 485, 496, 559, 562,
577, 578, 640, 642, 735, 736, 737

D

Découverte, 25, 39, 43, 44, 54, 60, 77, 78,
99, 100, 102, 105, 107, 116, 118, 119,
120, 121, 135, 162, 229, 252, 295, 338,
341, 343, 344, 358, 359, 388, 390, 395,
397, 398, 404, 407, 416, 422, 423, 432,
433, 436, 450, 459, 461, 463, 469, 472,
487, 501, 513, 516, 519, 542, 546, 554,
603, 605, 606, 622, 623, 681, 682, 685,
686, 688, 738, 746, 755, 768
Delbrück, M., 40, 301, 335, 336, 357, 358,
359, 360, 364, 365, 366, 367, 368, 369,
370, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379,
381, 382, 383, 384, 385, 386, 391, 398,
399, 400, 415, 433, 435, 441, 507, 508,
512
Doerr, R., 108, 132, 237, 301, 305, 316, 323
Dupré, J., 30, 36, 520, 564, 641, 646, 647,
648, 649, 652, 654, 657, 661, 679, 736,
758, 760

E

Électrophorèse, 127, 229, 248, 251, 290,
294, 349, 375
Entité douée de continuité génétique, 405,
414, 416, 417, 419, 424, 512

F

Ferment, 77, 94, 204, 205, 309
Fermentation, 44, 64, 65, 66, 67, 71, 74, 75,
76, 77, 78, 79, 82, 84, 85

Filtration, 94, 105, 119, 120, 122, 144, 148,
149, 154, 234, 248

Forterre, P., 522, 564, 569, 570, 574, 582,
583, 591, 605, 606, 607, 608, 609, 610,
611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618,
619, 620, 621, 622, 623, 625, 628, 629,
632, 633, 634, 635, 636, 637, 639, 640,
654, 683, 693, 715, 718, 727, 733, 735,
736, 742, 749, 751, 758, 761

Fracastoro, G., 44, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53,
55, 61, 70, 113

G

Galperin, C., 202, 212, 307, 415, 416, 419,
420, 425, 430, 431

Gayon, J., 30, 63, 197, 202, 203, 204, 206,
212, 213, 214, 215, 216, 217, 277, 304,
309, 310, 311, 312, 313, 347, 416, 417,
418, 419, 421, 423, 424, 426, 427, 428,
430, 432, 433, 439, 451, 576, 593, 626,
750, 756, 772

Gène, 22, 133, 165, 166, 180, 181, 184, 189,
203, 204, 214, 215, 244, 245, 252, 253,
264, 265, 285, 286, 287, 289, 290, 307,
312, 313, 314, 326, 338, 339, 340, 345,
365, 366, 368, 369, 370, 371, 374, 375,
378, 379, 380, 385, 386, 389, 391, 392,
393, 395, 397, 399, 400, 401, 414, 424,
425, 429, 430, 431, 432, 435, 442, 457,
460, 462, 464, 466, 477, 481, 482, 484,
504, 519, 541, 542, 546, 547, 549, 550,
552, 570, 584, 587, 591, 601, 602, 607,
617, 618, 619, 624, 643, 644, 651, 656,
660, 661, 662, 663, 664, 667, 668, 669,
670, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679,
680, 683, 687, 693, 694, 695, 696, 697,
699, 701, 703, 704, 705, 706, 707, 708,
710, 711, 713, 716, 717, 719, 721, 724,
725, 729, 730, 731, 734, 740, 749, 752,
770, 773, 777, 780

Génomique

Génomique, 23, 519, 561, 589, 604, 637,
656, 660, 662, 668, 669, 671, 677, 702,

708, 724, 734, 741, 745, 746, 748, 762,
785

Métagénomique, 23, 520, 554, 659, 669

Grafe, A., 108, 234, 235, 236, 243, 293, 377,
464, 467

Gribaldo, S., 500, 501, 657, 658, 659, 660,
661, 662, 663, 664, 670, 673, 674, 675,
676, 677, 678, 700

Groupe du Phage, 40, 333, 334, 335, 336,
356, 357, 358, 359, 360, 365, 369, 370,
371, 372, 373, 374, 375, 376, 378, 379,
380, 381, 382, 383, 385, 386, 390, 391,
392, 398, 399, 400, 401, 414, 415, 419,
428, 432, 465, 512

H

Hacking, I., 58, 561

Haldane, J.B.S., 175, 176, 177, 178, 183,
184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 222,
225, 259, 266, 267, 274, 283, 284, 288,
371, 484, 733, 743

Helvoort, T. v., 36, 91, 107, 108, 110, 126,
128, 132, 133, 134, 136, 140, 142, 143,
147, 148, 200, 201, 207, 208, 211, 218,
226, 229, 230, 237, 239, 240, 293, 295,
297, 298, 299, 300, 301, 375, 377, 380,
381, 382, 393, 403, 407, 409, 410, 420,
421, 448, 467, 468, 469, 470, 471, 476,
488, 489, 490, 491, 561, 562

Henle, F.G.J., 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 83,
84, 86, 87, 96, 470

Hershey, A.D., 358, 373, 375, 387, 388, 389,
390, 391, 395, 398, 430, 470

Hughes, S., 36, 108, 110, 111, 112, 113, 115,
116, 117, 121, 125, 126, 127, 128, 131,
138, 139, 142, 148, 235, 236, 403, 407,
408, 409, 467, 470, 471, 472, 473, 487,
488, 489, 490, 493

-
- I**
- Individualité, 128, 160, 178, 304, 305, 377, 426, 445, 449, 450, 517, 523, 598, 599, 616, 627, 628, 630, 631, 632, 634, 635
- Ivanovski, D., 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 127, 128, 135, 136, 250, 686
- J**
- Jacob, F., 76, 341, 356, 413, 428, 431, 441, 504, 614, 626, 639, 668
- Jalasvuori, M., 608, 715, 718, 719, 720, 721, 723, 734, 735
- K**
- Kay, L., 246, 247, 249, 250, 251, 253, 269, 314, 334, 336, 337, 340, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 363, 364, 369, 373, 374, 441, 510
- Koch, R., 45, 51, 52, 72, 74, 79, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 111, 115, 116, 291
- Koonin, E.V., 34, 548, 553, 554, 555, 558, 564, 591, 601, 608, 609, 617, 656, 657, 658, 661, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 676, 678, 679, 684, 694, 702, 703, 704, 705, 707, 708, 709, 710, 713, 715, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 740, 743, 748, 749, 751, 757, 761
- Kuhn, T., 201, 538, 539, 560, 561, 610, 611, 678, 751
- L**
- Leeuwenhoek, A. v., 54, 55, 56, 57, 58, 59, 116, 448
- Lentille, 55, 58
- Liebig, J. von, 76
- Loeffler, F., 98, 119, 132, 135, 136, 139
- Loison, L., 197, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 423, 426, 427, 428, 430, 432, 439, 451, 458, 460, 461
- López-García, P., 34, 522, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 562, 564, 569, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 601, 603, 608, 609, 612, 613, 617, 618, 623, 626, 627, 628, 632, 633, 634, 636, 637, 639, 640, 641, 644, 645, 653, 654, 656, 674, 677, 687, 692, 696, 699, 700, 705, 706, 713, 715, 717, 729, 730, 732, 734, 735, 737, 740, 742, 748, 749, 757, 758, 761, 768, 769, 779
- Luria, S.E., 357, 358, 367, 368, 369, 373, 375, 377, 378, 382, 383, 384, 385, 386, 390, 398, 435, 439, 469, 486, 489, 583
- Lwoff, A., 25, 26, 35, 40, 107, 129, 202, 203, 215, 216, 308, 312, 337, 355, 357, 382, 388, 401, 403, 404, 405, 407, 408, 409, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 466, 467, 468, 469, 471, 472, 473, 476, 477, 480, 483, 485, 486, 487, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 505, 509, 511, 512, 513, 526, 560, 563, 593, 594, 595, 596, 612, 614, 615, 619, 620, 623, 628, 639, 683, 685, 687, 689, 690, 752, 761, 784
- Lysogénie, 41, 200, 202, 203, 204, 208, 210, 211, 212, 213, 216, 306, 307, 308, 310, 311, 312, 313, 314, 317, 357, 380, 381, 382, 394, 395, 399, 404, 405, 407, 413, 414, 415, 416, 417, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 436, 448, 456, 469, 471, 480, 511, 512
- M**
- Macromolécule, 161, 162, 244, 248, 290, 296, 394, 430

- Malaterre, C., 30, 177, 268, 729, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 780
- Mayer, A., 119, 120, 121, 122, 136, 138
- Mendelsohn, J. A., 51, 90, 102, 103, 197, 208, 373, 389
- Méthot, P.-O., 89, 90, 91, 294, 295, 389, 410, 413, 416, 489, 490, 517, 561, 562
- Miasme, 44, 49, 60, 61, 62, 63, 69, 70, 75, 79, 82, 83, 96
- Micellaire, 160, 221, 222, 224, 240
- Microbe, 36, 39, 48, 82, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 119, 125, 133, 136, 137, 138, 146, 147, 148, 149, 150, 193, 194, 195, 198, 202, 203, 204, 206, 209, 211, 214, 215, 226, 241, 259, 260, 261, 262, 348, 357, 398, 436, 459, 464, 493, 498, 502, 515, 516, 520, 646, 647, 657, 659, 661, 668, 678, 748, 749, 768
- Microscope, 55, 58, 59, 64, 66, 84, 86, 112, 115, 132, 136, 137, 143, 148, 154, 218, 234, 259, 279, 290, 334, 349, 376, 377, 383, 391, 392, 418, 422, 436, 468, 492, 512, 588, 686, 776
- Microscope électronique, 279, 290, 334, 349, 376, 377, 383, 391, 392, 492, 512
- Monod, J., 342, 348, 357, 382, 413, 428, 431
- Morange, M., 30, 36, 300, 336, 337, 338, 340, 341, 342, 343, 344, 348, 353, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 363, 365, 366, 369, 370, 388, 389, 391, 393, 403, 409, 410, 417, 432, 433, 525, 564, 593, 626, 642, 643, 644, 645, 646, 654, 736, 747, 751, 758
- Moreira, D., 34, 522, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 562, 564, 569, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 601, 603, 608, 609, 612, 613, 617, 618, 623, 626, 627, 628, 632, 633, 634, 636, 637, 639, 640, 641, 644, 645, 653, 654, 656, 674, 677, 687, 692, 696, 699, 700, 705, 706, 713, 715, 717, 729, 730, 732, 734, 735, 737, 740, 742, 748, 749, 757, 758, 761, 768, 769, 779
- Muller, H.J., 181, 184, 365, 375, 376, 379, 425
- N**
- Nucléocentrique, 181, 188, 266, 284, 371, 483, 484, 485, 559, 562, 577, 640, 642, 735, 736
- O**
- Obstacle épistémologique, 344, 624, 685, 690
- Olby, R., 160, 161, 162, 314, 334, 337, 338, 339, 342, 349, 357, 358, 359, 360, 361, 365, 366, 369, 374, 375, 378, 389
- Oparin, A.I., 175, 176, 177, 187, 266, 483, 484
- Organisme moléculaire, 589, 599, 614, 625
- P**
- Paradigme, 133, 142, 334, 341, 349, 374, 523, 539, 560, 561, 610, 611, 612, 614, 616, 617, 618, 657, 661, 678, 689, 690, 752
- Pasteur, L., 45, 48, 51, 52, 56, 68, 74, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 88, 89, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 100, 101, 102, 103, 104, 115, 119, 133, 175, 187, 193, 204, 205, 246, 300, 337, 415, 417, 466, 493, 512, 517, 605, 657
- Pirie, N.W., 249, 251, 256, 258, 263, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 288, 301, 333, 386, 396, 425, 437, 438, 472, 473, 475, 476, 487
- Plasmagène, 395
- Podolsky, S., 36, 166, 180, 181, 186, 187, 188, 189, 190, 222, 260, 261, 262, 266, 284, 289, 371, 379, 482, 483, 484, 560, 714, 733
- Popper, K., 510, 560, 711, 751

Pradeu, T., 36, 598, 626, 630, 631, 641, 650,
651, 654, 722, 746
Prévot, K., 598, 626, 631
Protoplasme, 128, 129, 130, 131, 132, 140,
143, 145, 161, 173, 178, 179, 180, 181,
196, 197, 199, 253, 254, 255, 261, 262,
280, 282, 285, 286, 287, 296, 379, 418
Proto-virus, 608, 718, 719, 720, 721, 722,
723, 735

R

Raoult, D., 551, 552, 555, 564, 569, 570,
574, 605, 606, 681, 692, 693, 694
Reichenbach, H., 35, 37, 518, 521, 525, 556,
772
Réseaux, 524, 664, 666, 676, 678, 680, 681,
713, 728, 737, 757
Rivers, T .M., 35, 134, 148, 229, 230, 231,
232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239,
240, 241, 242, 263, 265, 273, 291, 292,
297, 299, 436, 490
Rôle
métaphorique, 484
opérationnel, 186, 197, 223, 266, 484,
485, 723
phylogénétique, 197, 222, 266, 483, 484,
485, 655, 714, 715, 723, 726, 733

S

Sankaran, N., 125, 230, 303, 304, 305, 306,
307, 308, 312, 314, 319, 321, 357, 377,
378, 393, 410, 411, 421, 423, 425, 430,
448, 471, 482
Sédillot, C.-E., 75, 99
Simon, C.E., 169, 170, 171, 172, 175, 209,
246
Spore, 105, 111, 590, 594, 632
Stanley, W.M., 21, 40, 121, 227, 229, 230,
231, 240, 242, 243, 244, 245, 246, 247,
248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255,
256, 257, 258, 259, 262, 263, 264, 265,
266, 267, 268, 269, 270, 271, 273, 278,

279, 283, 284, 288, 289, 290, 291, 292,
295, 296, 305, 333, 371, 374, 375, 376,
377, 378, 392, 395, 396, 411, 412, 425,
437, 441, 470, 477, 478, 484, 486, 490,
511, 758, 785

Style

de pensée, 201, 561, 562
de recherche, 200, 201, 208, 209, 328,
561, 562

Summers, W. C., 36, 103, 166, 177, 192,
193, 195, 197, 202, 204, 206, 207, 208,
209, 210, 211, 212, 306, 326, 357, 358,
366, 367, 368, 369, 372, 373, 374, 375,
376, 378, 389, 390, 398, 409, 410, 485,
486, 489, 504, 755, 761

T

Théorie

cellulaire, 63, 64, 80, 174, 220, 347, 356,
422, 621
colloïdale, 109, 133, 151, 158, 159, 160,
162, 166, 169, 171, 172, 174, 176, 183,
199, 218, 225, 259, 261, 264, 334, 339
des germes, 44, 45, 48, 51, 60, 74, 88,
93, 99, 112, 117
protoplasmique, 129, 130, 131, 151, 158,
161, 199, 253, 254, 261

Toxine, 98, 99, 100, 105, 111, 120, 123, 124,
135, 139

Troland, L.T., 163, 176, 177, 178, 179, 180,
181, 182, 183, 185, 196, 249

Twort, F.W., 192, 193, 196, 197, 198, 211,
212, 308

U

Ultracentrifugation, 162, 227, 229, 248,
251, 271, 294, 393

Ultracentrifugeuse, 278, 290, 349, 392, 394

Ultramicroscope, 218

Usine virale, 619, 620, 622, 632, 687, 688

V

van Regenmortel, M., 32, 36, 522, 543, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 580, 581, 612, 625, 626, 628, 629, 633, 636, 639, 640, 654, 731, 732, 761, 779

Villareal, L.P., 679, 715, 722, 727, 744, 746

Virocentrique, 523, 710, 715, 716, 723, 724, 729

Virulence, 51, 89, 90, 91, 94, 95, 100, 102, 103, 105, 115, 309, 323, 373, 431, 491, 495

Virus

- bactériophage, 39, 41, 109, 133, 134, 135, 141, 165, 166, 167, 175, 176, 181, 183, 184, 185, 186, 187, 189, 191, 192, 194, 196, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 222, 223, 225, 226, 230, 235, 237, 240, 241, 243, 245, 250, 278, 285, 286, 293, 298, 300, 301, 303, 304, 305, 306, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 317, 358, 366, 372, 373, 374, 376, 380, 382, 386, 392, 394, 395, 397, 398, 401, 405, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 423, 425, 426, 427, 429, 434, 435, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 451, 455, 456, 457, 470, 471, 482, 504, 507, 508, 511, 512, 520, 594, 605, 661, 716, 730
- fièvre aphteuse, 119, 134, 135, 141, 235, 299, 316
- géant, 554, 605, 681, 687, 692, 704, 705, 707
- grippe, 134, 141, 142, 244, 293, 294, 295, 303, 397, 448, 452, 470, 513
- mosaïque du tabac (VMT), 38, 39, 109, 115, 119, 120, 121, 122, 123, 125, 131, 133, 134, 135, 139, 140, 214, 227, 229, 231, 235, 239, 242, 243, 244, 246, 247,

259, 291, 333, 357, 371, 374, 375, 377, 392, 395, 409, 411, 470, 471, 512, 762, 785

phage, 40, 203, 204, 212, 216, 219, 220, 221, 240, 304, 305, 306, 307, 308, 312, 313, 314, 317, 318, 319, 322, 323, 329, 336, 357, 358, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 391, 395, 398, 401, 411, 415, 416, 420, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 435, 439, 440, 441, 443, 444, 482, 504, 507, 512, 666, 761, 762

prophage, 308, 398, 405, 414, 415, 420, 421, 423, 424, 429, 430, 431, 432, 433, 435, 439, 440, 441, 442, 456, 457, 469, 480, 482, 594

rage, 102, 104, 111, 115, 119, 146, 157, 181, 220, 240, 241, 300

rétrovirus, 23, 343, 591, 616, 727

vaccine, 102, 111, 112, 134, 154, 193, 220, 235, 262, 293, 294, 296, 297, 315, 317, 513

variole, 62, 102, 111, 112, 134, 146, 154, 182, 185, 220, 235, 240, 296, 315, 323, 412

W

Waismann, F., 739

Wilkinson, L., 108, 132, 141, 142, 143, 144, 146, 147, 157, 235, 243, 293, 295, 356, 357, 358, 407, 409, 467

Woese, C., 500, 501, 560, 643, 657, 659, 665, 666, 668, 693, 719, 744

Wollman, É. et E, 41, 202, 203, 204, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 304, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 380, 382, 386, 415, 416, 424, 425, 426, 427, 428, 430, 431, 512, 614

BIBLIOGRAPHIE

- Abedon, S.T. 2011. "Lysis from without", *Bacteriophage* 1(1), 46-49
- Abrescia, N.G., Bamford, D.H., Grimes, J.M. & Stuart, D. I. 2012. "Structure unifies viral universe", *Annual Review of Biochemistry* 81, 795-822
- Ackerknecht, E.H. 2009 [1948]. "Anticontagionism between 1821 and 1867. The Fielding H. Garrison Lecture", *International Journal of Epidemiology* 38, 7-21. L'article de 2009 correspond à une récente réimpression qui est une version abrégée et partiellement traduite de l'article original de 1948 paru dans le *Bulletin of the History of Medicine* 22, 562-593
- Adams, M.J., Lefkowitz, E.J., King, A.M.Q., Harrach, B., Harrison, R.L., Knowles, J.N., Kropinski, A.M., Krupovic, M., Kuhn, J.H., Mushegian, A.R., Nibert, M.L., Sabanadzovic, S., Sanfaçon, H., Siddell, S.G., Simmonds, P., Varsani, A., Murilo Zerbini, F., Orton, R.J., Smith, D.B., Gorbalenya, A.E., Davison, A.J. 2017. "50 Years of the International Committee on Taxonomy of Viruses: progress and prospects", *Archives of Virology* 162, 1441-1446
- Alexander, J. & Bridges, C. 1928a. "Some Physico-Chemical Aspects of Life, Mutation and Evolution", in Alexander, J. (Dir.), *Colloid Chemistry, Theoretical and Applied*. By selected international contributors, Vol. II "Biology and Medicine", The Chemical Catalog Company Inc., 9-58
- Alexander, J. & Bridges, C. 1928b. "Some Physicochemical Aspects of Life, Mutation and Evolution", *Science* 70(1821), 508-510
- Alexander, J. (Dir.) 1928. *Colloid Chemistry, Theoretical and Applied*. By selected international contributors, Vol. II "Biology and Medicine", The Chemical Catalog Company Inc.
- Alexander, J. 1942. "Theories as to the origin and nature of life", *Science* 96(2489), 252-253
- Allard, H.A. 1916. "Some Properties of the virus of the mosaic disease of Tobacco", *Journal of Agricultural Research* 6, 649-674
- Amsterdamska, O. 1991. "Stabilizing instability: The controversy over cyclogenetic theories of bacterial variation during the interwar period", *Journal of the History of Biology* 24, 191-222
- Amsterdamska, O. 2004. "Achieving disbelief: thought styles, microbial variation, and American and British epidemiology, 1900–1940", *Studies in History and Philosophy of the Biological and Biomedical Sciences* 35(3), pp. 483–507
- Anderson, T.F. 1966. "Electron Microscopy of phages", in Cairns, J., Stent, G. S. & Watson, J.D. (eds), *Phage and the origins of molecular biology*, Cold Spring Harbor Laboratory of Quantitative Biology, 63-77

Anderson, W. 2004. "Natural Histories of Infectious Disease: Ecological Vision in Twentieth-Century Biomedical Science". *Osiris*, 2nd Series, "Landscapes of Exposure: Knowledge and Illness in Modern Environments", Vol. 19, 39-61

Andrewes, C.H. 1942. "Interference by one virus with the growth of another in tissue-culture", *British Journal of Experimental Pathology* 23, 214-220

Andrewes, C.H. 1952a. "Viruses as organisms", in "International Poliomyelitis Conference (2, 1951, Copenhagen)", *Poliomyelitis: Papers and discussions presented at the Second International Poliomyelitis Conference (September, 3-7, 1951)*, The International Poliomyelitis Congress, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 3-5

Andrewes, C.H. 1952b. "Leeuwenhoek Lecture: The Place of viruses in nature", delivered 13 December 1951 – Received 22 December 1951, *Proceedings of the Royal Society B, Biological Sciences* 139(896), 313-326

Andrewes, C.H. 1953. "Viruses Yesterday, Today and Tomorrow", *British Medical Bulletin* 9(3), 169-171

Andrewes, C.H. 1972. "Infections", Review of *Natural History of Infectious Diseases*, by Sir Frank Macfarlane Burnet & David O. White, Cambridge University Press, 1972, *British Medical Journal* 3(5830), 837

Andrewes, C.H. 1973. "Fifty Years with microbes", *Annual Review of Microbiology* 27, 1-14

Andrewes, C.H., Laidlaw, P.P., & Smith, W. 1933. "The Susceptibility of mice to the viruses of human and swine influenza", *The Lancet* ii, 859-62

Archibald, J.M. 2008. "The Eocyte Hypothesis and the origin of eukaryotic cells", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105(51), 20049-50

Aristote. 1969. *Histoire des Animaux*, Tome III, Livres VIII-X, traduit et édité par Louis, P., Les Belles Lettres, Paris

Arslan, D., Legendre, M., Seltzer, V., Abergel, C. & Claverie, J.-M. 2011. "Distant Mimivirus relative with a larger genome highlights the fundamental features of Megaviridae", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108(42), 17486-17491

Avery, O.T., MacLeod, C.M. & McCarty, M. 1944. "Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types", *Journal of Experimental Medicine* 79, 137-158

Bachelard, G. 1972 [1938]. *La Formation de l'esprit scientifique. Contribution à une psychanalyse de la connaissance objective*, Vrin, Paris

Bail, O. 1925a. „Der Stand und die Ergebnisse der Bakteriophagenforschung“, *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 51, 13-16

- Bail, O. 1925b. „Der Kolistamm 88 von Gildermeister und Herzberg“, *Medizinische Klinik* 21, 1271-1273
- Baltimore, D. 1970. “Viral RNA-dependent DNA Polymerase”, *Nature* 226, 1209-1211
- Bamford, D.H. 2003. “Do viruses form lineages across different domains of life?” *Research in Microbiology* 154, 231-236
- Bamford, D.H., Grimes, J.M. & Stuart, D.I. 2005. “What does structure tell us about virus evolution?” *Current Opinion in Structural Biology* 15, 655-663
- Bandea, C. 1983. “A new Theory of the origin and nature of viruses”, *Journal of Theoretical Biology* 105, 591-602
- Bandea, C. 2009a. “The Origin and evolution of viruses as molecular organisms”, Available from *Nature Precedings* <<http://hdl.handle.net/10101/npre.2009.3886.1>>
- Bandea, C. 2009b. “A Unifying Scenario on the origin and evolution of cellular and viral domains”, Available from *Nature Precedings* <<http://hdl.handle.net/10101/npre.2009.3888.1>>
- Bandea, C. 2009c. “Endogenous viral etiology of prion diseases”, Available from *Nature Precedings* <http://hdl.handle.net/10101/npre.2009.3887.1>
- Bao, X. & Roossinck, M.J. 2013. “A life history view of mutualistic viral symbioses: quantity or quality for cooperation?”, *Current Opinion in Microbiology* 16(4), 514-8
- Bapteste, E. & Boucher, Y. 2008. “Lateral gene transfer challenges principles of microbial systematic”, *Trends in Microbiology* 16(5), 200-207
- Bapteste, E. & Burian, R.M. 2010. “On the need for integrative phylogenomics, and some steps toward its creation”, *Biology & Philosophy* 25, 711-736
- Bapteste, E. & Dupré, J. 2013. “Towards a processual microbial ontology”, *Biology & Philosophy* 28, 379-404
- Bapteste, E. 2014. « Pluralisme et évolution réticulée en microbiologie évolutive », in Hoquet, T. & Merlin, F., *Précis de Philosophie de la Biologie*, Vuibert, 25-36
- Bapteste, E., O'Malley, M., Beiko, R.G., Ereshefsky, M., Gogarten, J.P., Franklin-Hall, L., Lapointe, F.-J., Dupré, J., Dagan, T., Noucher, Y. & Martin, W. 2009. “Prokaryotic evolution and the tree of life are two different things”, *Biology Direct* 4:34
- Barski, G., Fellous, M. & Latron, F. 2018. « Génomique – les fusions cellulaires », *Encyclopedia Universalis* [en ligne], consulté le 10 février 2018. URL : <http://www.universalis-edu.com/encyclopedie/genomique-les-fusions-cellulaires/>
- Bastian, C. 1872. *The Beginning of life*, Watts and Co, London
- Bawden, F. C. & Pirie, N. W. 1937. “The Isolation and some properties of liquid crystalline substances from solanaceous plants infected with three strains of tobacco mosaic virus”, *Proceedings of the Royal Society of London, Series B Biological Sciences* 123B, 274-320

Bawden, F. C. 1964. *Plant viruses and virus diseases*, 4th Edition, The Ronald Press, New York

Bawden, F.C. & Pirie, N. 1952. "Physiology of virus diseases", *Annual Review of Plant Physiology* 3, 177-188

Bawden, F.C., Pirie, N.W., Bernal, J.D. & Fankuchen, I. 1936. "Liquid crystalline substances from virus-infected plants", *Nature* 138, 1051-1052

Beale, L.S. 1870a. *Disease Germs ; Their supposed nature*, J. Churchill & Sons, Londres

Beale, L.S. 1870b. *Disease Germs ; Their real nature*, J. Churchill & Sons, Londres

Beale, L.S. 1870c. *Protoplasm ; or, Life, Matter, and Mind*, 2nd Edition, London

Béchamp, A. 1883. *Les Microzymas dans leur rapport avec l'hétérogénie, l'histogénie, la physiologie et la pathologie*, J.B. Baillière & Fils, Paris

Bedau, M. 2007. "What is life?", in Sarkar, S. & Plutynski, A. (Eds.), *A Companion to the Philosophy of Biology*, p.455-471

Bedau, M. 2012. "A functional account of degrees of minimal chemical life", *Synthese* 185, 73-88

Bedson, S.P. 1950. "Viruses: some general considerations", in Bedson, S.P., Downie, A.W., MacCallum, F.O. & Stuart-Harris, C.H. (Eds.), *Virus and rickettsial diseases*, London, 1-21

Beijerinck, M.W. 1898. „Ueber ein Contagium vivum fluidum als Ursache der Fleckenkrankheit der Tabaksblätter“, *Verh. K. Akad. Wet.* 6, 3-21. Traduction utilisée : "Concerning a contagium vivum fluidum as a cause of the spot-disease of tobacco leaves" in Johnson, J. 1942. *Phytopathological Classics* 7, 33-52

Benson, S.D., Bamford, J.K., Bamford, D.H., Burnett, R.M. 1999. "Viral evolution revealed by bacteriophage PRD1 and human adenovirus coat protein structures", *Cell* 98, 825-833

Benson, S.D., Bamford, J.K., Bamford, D.H., Burnett, R.M. 2004. "Does common architecture reveal a viral lineage spanning all three domains of life?" *Molecular Cell* 16, 673-685

Berche, P. 2007. *Une histoire des microbes*, John Libbey Eurotext, Paris

Bergey, D.H., Breed, R.S., Murray, E.G.D. & Hitchens, A. P. (Eds.). 1948. *Bergey's Manual of determinative bacteriology*, 6th Edition, Williams & Wilkins

Bergh, O., Borsheim, K.U., Bratbak, G. & Heldal, M. 1989. "High Abundance of viruses found in aquatic environments", *Nature* 340, 467-468

Bernal, P.J.. 2006. "From 'Greasy Chemistry' to 'macromolecule': Thoughts on the historical development of the concept of a macromolecule", *Journal of Chemical Education* 83(6), 870-879

Bernard, C. 1885 [1878]. *Leçons sur les phénomènes de la vie, communs aux animaux et aux végétaux*, Librairie J.-B. Baillière et Fils, Paris

- Bernard, C. 1966 [1865]. *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*, Éditions Garnier-Flammarion, Paris
- Bert, P. 1877. Communication à la Société de Biologie, séance du 13 janvier 1877, *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 6e série, 4, 19-20
- Bertalanffy, L. 1969. *General System Theory*, G. Braziller, New York
- Beutner, R. 1938. *Life's Beginning on the Earth*, Williams and Wilkins, Baltimore
- Bich, L. & Green, S. 2017. "Is defining life pointless ? Operational definitions at the frontiers of biology", *Synthese*, Springer Verlag, 1-29
- Bohr, N. 1933. "Light and Life", *Nature* 131, 421-423 et 457-459
- Bordet J. & Ciuca M. 1920a. « Le Bactériophage de d'Hérelle, sa production et son interprétation », *Comptes rendus de la Société de Biologie de Paris* 83, 1296-1298
- Bordet J. & Ciuca M. 1920b. « Exsudats leucocytaires et autolyse microbienne transmissible », *Comptes rendus de la Société de Biologie de Paris* 83, 1293-1295
- Bordet J. 1923. « The Cameron Prize Lecture on microbic transmissible autolysis », *British Medical Journal* 1, 175-178
- Bordet J. 1924. « Apparition spontanée du pouvoir lysogène dans les cultures pures », *Comptes rendus de la Société de Biologie de Paris* 90, 96-98
- Bordet, J. 1931. "Croonian Lecture – The Theories of the bacteriophage", *Proceedings of the Royal Society of London, Ser. B.*, cvii, 398-417
- Bos, L. 1999. "Beijerinck's work on tobacco mosaic virus: historical context and legacy", *Phil. Trans. R. Soc. B.* 354, 675-685
- Bowler, P.J. 1992. *The Eclipse of Darwinism: anti-Darwinian evolution theories in the decades around 1900*, Johns Hopkins University Press, Baltimore
- Bowler, P.J. 2005. "Revisiting the Eclipse of Darwinism", *Journal of the History of Biology* 38(1), 19-32
- Boycott, A.E. 1929. "The Transition from Live to Dead: the nature of filterable viruses", abridged and revised from the presidential address to the Section of Pathology of the Royal Society of Medicine delivered on Oct. 16, 1928, *Nature Supplement* 3090, 91-98
- Boyer, M., Azza, S., Barrassi, L., Klose, T., Campocasso, A., Pagnier, I., Fournous, G., Borg, A., Tobert, C., Zhang, X., Desnues, C., Henrissat, B., Rossmann, M.G., La Scola, B., Raoult, D. 2011. "Mimivirus shows dramatic genome reduction after intraamoebal culture", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108(25), 10296-301
- Boyer, M., Madoui, M.-A., Gimenez, G., La Scola, B. & Raoult, D. 2010. "Phylogenetic and phyletic studies of informational genes in genomes highlight existence of a 4th domain of life including giant viruses", *PLoS ONE* 5(12): e15530.

Boyle, R. 1663. Some Considerations concerning the usefulness of experimental natural philosophy, Henry Hall, Oxford

Brack A. & Troublé M. 2010. "Defining Life: connecting Robotics and Chemistry", *Origins of Life and Evolution of Biospheres* 40, p.131-136

Brack, A. 2002. « Vers une vie plurielle », in Cahiers François Viète, *Exobiologie. Aspects historiques et épistémologiques*, Série I, n°4, édité grâce au soutien du GDR Exobiologie, Université de Nantes, p. 61-80

Braillard, P.-A. Octobre 2008. « Enjeux philosophiques de la biologie des systèmes », thèse réalisée sous la direction de Jean Gayon (Université Paris 1) et de Michel Morange (ENS Paris).

Brochier-Armanet, C. & Gribaldo, S. 2012. « La Systématique à l'épreuve du monde microbien », *Biofutur* 328, 49-52

Brock, T. D. (Ed.). 1999 [1961]. *Milestones in microbiology 1546 to 1940*, ASM Press, Washington D.C.

Brock, T.D. 1990. *The Emergence of Bacterial Genetics*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York

Bronfenbrenner, J.J. & Reichert, P. 1926. "Respiration of so-called filterable viruses", *Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine* 24, 176-177

Bronfenbrenner, J.J. 1926. "Does Bacteriophage respire?", *Science* 63, 51-52

Bruylants, G., Bartik, K. & Reisse, J. 2010. "Is it useful to have a clear-cut definition of life? On the use of fuzzy logic in prebiotic chemistry", *Origins of Life and Evolution of the Biosphere*, 40, 137-143

Buchner, E. 1999 [1897]. „Alkoholische Gährung ohne Hefezellen“ (« Fermentation alcoolique sans cellules de levure »), *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, Vol. 30, 117-124, in Brock, T. D. (Ed.). 1999 [1961]. *Milestones in microbiology 1546 to 1940*, ASM Press, Washington D.C., 65-68

Buist, J.B. 1887. *Vaccinia and Variola. A Study of their life history*, J. & A. Churchill, Londres

Bulloch, W. 1960 [1938] *The History of bacteriology*, Oxford University Press, chapters I "Ancient doctrines on the nature of contagion", II "*Contagium animatum*" et VII "Specific element in disease"

Burian, R.M. & Gayon, J. 1990. "Genetics after World War II : The Laboratories at Gif", *Cahiers pour l'histoire du CNRS* 7, 25-48.

Burian, R.M. & Gayon, J. 1991. « Un Évolutionniste bernardien à l'Institut Pasteur ? Morphologie des ciliés et évolution physiologique dans l'œuvre d'André Lwoff », in Morange, M. (dir.), *L'Institut Pasteur : contributions à son histoire*, La Découverte, Paris

Burian, R.M. & Gayon, J. 1999. "The French School of genetics: From physiological and population genetics to regulatory molecular genetics", *Annual Review of Genetics* 33, 313-349

Burian, R.M., Gayon, J. & Zallen, B. 1988. "The Singular Fate of Genetics In the History of French Biology, 1900-1940", *Journal of the History of Biology* 21, 357-402.

Burnet, F. M. & Andrewes, C. H. 1933. "Ueber die Natur der filtrierbaren Vira", *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten*, Band 130, Heft 3/4, 161-183

Burnet, F. M. & Lush, D. 1936. "Induced Lysogenicity and mutation of bacteriophage within lysogenic bacteria", *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science* 14, 27-38

Burnet, F. M. & McKie, M. 1929. "Type differences amongst Staphylococcal Bacteriophages", *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science* 6, 21-31

Burnet, F. M. & Stanley, W.M. 1959. *The Viruses: biochemical, biological and biophysical properties*, Academic Press, New York

Burnet, F. M. & White, D.O. 1972. *Natural History of Infectious Disease*, Cambridge University Press, Cambridge

Burnet, F. M. & White, D.O. 1972. *Natural History of Infectious Disease*, Cambridge University Press, Cambridge.

Burnet, F. M. 1927. Letter to Linda Druce dated November, 1927, Burnet Collection, University of Melbourne Archives, Series 2, file 10

Burnet, F. M. 1929. "A Method for studying bacteriophage multiplication in broth", *The British Journal of Experimental Pathology* 10, 109-115

Burnet, F. M. 1934. "The Bacteriophages", *Biological Reviews and Biological Proceedings* (of the Cambridge Philosophical Society), 332-350

Burnet, F. M. 1946. *Virus as Organism*, Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts

Burnet, F. M. 1955. *Principles of Animal Virology*, Academic Press Inc., New York

Burnet, F. M. 1957. "The Structure of the influenza virus", *Scientific American* 196 (2), 37-43

Burnet, F. M. 1966. "Men or molecules", *The Lancet* 287(7427), 37-39

Burnet, F. M. 1968. *Changing Patterns: an atypical autobiography*, Heinemann, Melbourne, Australia

Cagniard de la Tour, C. 1999 [1838]. « Mémoire sur la fermentation vineuse », *Annales de chimie et de physique*, 2e série, T. 68, 206-222, in Brock, T. D. (Ed.). 1999 [1961]. *Milestones in microbiology 1546 to 1940*, ASM Press, Washington D.C., 20-23

Cairns, J., Stent, G. S. & Watson, J.D. (eds). 1966. *Phage and the origins of molecular biology*, Cold Spring Harbor Laboratory of Quantitative Biology

Callon, M., Lascoumes, P. & Barthe Y. 2001. *Agir dans un monde incertain. Essai sur la démocratie technique*, Seuil, Paris

Campocasso, A. & La Scola, B. 2012. « Virus géants associés aux amibes », *Virologie* 16(1), 6-17

-
- Canguilhem, G. 1977 [1955]. *La Formation du concept de réflexe aux XVIIe et XVIIIe siècles*, Vrin, Paris
- Canguilhem, G. 2006 [1945]. « La Théorie Cellulaire », *in : La Connaissance de la vie*, Vrin, Paris, 53-101
- Carter, J.B. & Saunders, V.A. 2007. *Virology, Principles and Applications*, Wiley
- Caspar, D.L.D. & Klug, A. 1962. "Physical principles in the construction of regular viruses", *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*, xxvii, 1-24
- Centanni, E. 1902. „Die Vogelpest. Beitrag zu dem durch Kerzen Filtrierbaren Virus“, *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten*, Abt. I, Orig., 31, 145-152, 182-201
- Chamberland, C. 1892. « Sur un filtre donnant de l'eau physiologiquement pure », *Comptes Rendus Hebdomadaires de l'Académie des Sciences de Paris*, 99, 247-248
- Chargaff, E. 1971. "Preface to a grammar of biology. A hundred years of nucleic acid research", *Science* 172(3984), 637-642
- Chastel, C. 1992. *Histoire des virus, de la variole au sida*. Société Nouvelle des Editions Boubée, Paris
- Chastel, C. 1999. « Edmond Nocard (1850-1902) et le centenaire de la découverte du premier mycoplasme (1898) », *Histoire des Sciences Médicales*, Tome XXXIII, n°4, 311-315
- Chatton, E. 1925. « *Pansporella perplexa*. Réflexions sur la biologie et la phylogénie des protozoaires », *in* Bouvier, E.-L. (dir.), *Annales des Sciences Naturelles, Zoologie*, Masson et Cie Éditeurs, Libraires de l'Académie des Sciences, Paris, 10e série, VII, 5-85
- Chatton, E., Lwoff, A. & Lwoff, M. 1929. « Les infraciliatures et la continuité génétique des systèmes ciliaires récessifs », *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences, Paris* 188, 1190-1192
- Claverie, J.-M. & Abergel, C. 2009. "Mimivirus and its virophage", *Annual Review of Genetics*, 43, 49-66
- Claverie, J.-M. & Abergel, C. 2010. "Mimivirus : the emerging paradox of quasi-autonomous viruses", *Trends Genetics* 26(10), 431-437
- Claverie, J.-M. & Abergel, C. 2012. "The Concept of virus in the post-megavirus era", *in* Witzany, G. (Ed.), *Viruses: Essential Agents of Life*, Springer Science, Business Media Dordrecht
- Claverie, J.-M. & Abergel, C. 2016. "Giant viruses: the difficult breaking of multiple epistemological barriers", *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 59, 89-99
- Claverie, J.-M. & Ogata, H. 2009. "Ten good reasons not to exclude giruses from the evolutionary picture", *Nature Reviews Microbiology* 7(8), 615

- Claverie, J.-M. 2006. Viruses take center stage in cellular evolution. *Genome Biology* 7(6), 110.
- Claverie, J.-M. 2010. "Mimivirus: the emerging paradox of quasi-autonomous viruses", *Trends in Genetics*, 26(10), 431-437
- Cleland, C.E. 2013. "Pluralism or unity in biology: could microbes hold the secret to life?", *Biology and Philosophy* 28, 189-204
- Cohen, S.S. 1949. "Growth requirements of bacterial viruses", *Bacteriological Reviews* xiii, 1-24
- Cohn, F. 1850. „Zur Naturgeschichte des *Protococcus pluvialis*“, *Nova Acta Academiae Caesareae Leopoldino-Carolinae...* 22, 605-764 [Abridged English translation: George Busk, 1853, *Ray Society Botanical and Physiological Memoirs* (Ed. Arthur Henfrey), 515-564]
- Cohn, F. J. 1999 [1876]. „Untersuchungen über Bakterien. IV. Beiträge zur Biologie der Bacillen“, *Beiträge zur Biologie der Pflanzen*, Vol. 2, 249-276, in Brock, T. D. (Ed.). 1999 [1961]. *Milestones in microbiology 1546 to 1940*, ASM Press, Washington D.C., 49-55
- Collier, L. & Oxford, J. 2004. *Virologie humaine*, Flammarion
- Colson, P., Gimenez, G., Boyer, M., Fournous, G. & Raoult, D. 2011. "The giant Cafeteriaroenbergensis virus that infects a widespread marine phagocytic protist is a new member of a fourth domain of life", *PLoS One* 6(4), e18935
- Colson, P., de Lamballerie, X., Fournous, G. & Raoult, D. 2012. "Reclassification of giant viruses composing a fourth domain of life in the new order Megavirales", *Intervirology* 55(5), 321-332.
- Colson, P., de Lamballerie, X., Yutin, N., Asgari, S., Bigot, Y., Bideshi, D.K., Cheng, X.W., Federici, B.A., Van Etten, J.L., Koonin, E.V., La Scola, B. & Raoult, D. 2013. " 'Megavirales', a proposed new order for eukaryotic nucleocytoplasmic large DNA viruses", *Archives of Virology* 158(12), 2517-2521.
- Conklin, E.G. 1940. "Cell and Protoplasm concepts : historical accounts", in Moulton, F.R. *The Cell and Protoplasm*, American Association for the Advancement of Science, The Science Press, Washington D.C., pp. 6-19
- Cortez, D., Forterre, P. & Gribaldo, S. 2009. "A hidden reservoir of integrative elements is the major source of recently acquired foreign genes and ORFans in archaeal and bacterial genomes", *Genome Biology* 10, R65
- Cournot, A.A. 1975 [1851]. *Essai sur les fondements de nos connaissances et sur les caractères de la critique philosophique*, édité par Jean-Claude Pariente, Vrin, Paris
- Creager, A.N.H. & Gaudillière, J.-P. 2001. "Experimental Arrangements and technologies of visualization: cancer as a viral epidemic, 1930-1960", in Löwy, I. & Gaudillière, J.-P. (eds), *Heredity and Infection: a history of disease transmission*, Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 203-241

Creager, A.N.H. 2002. *The Life of a virus. Tobacco mosaic virus as an experimental model, 1930-1965*, The University of Chicago Press, London

Creager, A.N.H. 2014. " 'Happily ever after' for cancer viruses?", *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 48, 260-262

Crick, F.H.C. 1958. "On Protein synthesis", *Symposia of the Society for Experimental Biology* 12, 138-163

Crombie, A.C. 1994. *Styles of scientific thinking in the European tradition : the history of argumentation and explanation especially in the mathematical and biomedical sciences and arts*, Duckworth, London

d'Hérelle, F. 1917. « Sur un microbe invisible antagoniste des bacillus dysentériques », *Comptes Rendus Hebdomadaires de l'Académie des Sciences*, 2ème semestre, T. 165, N° 11, 374-375

d'Hérelle, F. 1921. « Sur la Nature du bacteriophage », *Comptes rendus de la Société de Biologie de Paris* 84, 908-909

d'Hérelle, F. 1922. *The Bacteriophage: Its role in immunity*, Williams and Wilkins, Baltimore

d'Hérelle, F. 1924. *Immunity in natural infectious disease*, Williams and Wilkins, Baltimore

d'Hérelle, F. 1926. *Le Bactériophage et son comportement*, Masson et Cie, Paris

d'Hérelle, F. 1928, "Bacteriophage, a living colloidal micell", in Alexander, J. *Colloid Chemistry, Theoretical and Applied*, Vol. II, The Chemical Catalog Company Inc., Traduction Alexander, J., 535-541

Dagan, T. & Martin, W. 2006. "The tree of one percent", *Genome Biology* 7:118

Dagan, T. & Martin, W. 2009. "Getting a better picture of microbial evolution en route to a network of genomes", *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 364, 2187-2196

Dale, H.H. 1931. "The Biological Nature of the viruses", *Nature* 128(3232), 599-602

Danovaro, R., Corinaldesi, C., Dell'Anno, A., Fuhrman, J.A., Middleburg, J.J., Noble, R.T. & Suttle, C.A. 2011. "Marine viruses and global climate change", *FEMS Microbiology Reviews* 35(6), 993-1034

Danovaro, R., Dell'Anno, A., Corinaldesi, C., Magagnini, M., Noble, R., Tamburini, C. & Weinbauer, M. 2008. "Major viral impact on the functioning of benthic deep-sea ecosystems", *Nature* 454, pp. 1084-1088

Darwin, C. 1992 [1859]. *L'Origine des espèces au moyen de la sélection naturelle ou la préservation des races favorisées dans la lutte pour la vie*, trad. Edmond Barbier, GF Flammarion, Paris [On the Origins of Species by means of natural selection or the preservation of favoured races in the struggle for life, John Murray, London]

Davis, R. H. 2003. *Microbial models of molecular biology*, Oxford University Press

- Debru, C. 1983. *L'Esprit des protéines : histoire et philosophie biochimiques*, Hermann, Paris
- Deichmann, U. 2007. " 'Molecular' versus 'colloidal' : controversies in biology and biochemistry, 1900-1940", *Bulletin for the History of Chemistry* 32(2), 105-118
- Delbrück, M. (ed). 1950. *Viruses 1950. Proceedings of a conference on the similarities and dissimilarities between viruses attacking animals, plants, and bacteria, respectively*, California Institute of Technology, March 20-22, Pasadena, CA, 79-92
- Delbrück, M. 1937. "Preliminary Write-up on the topic 'Riddle of Life' (Berlin, August 1937)", in Delbrück, M. 1970. "A Physicist's renewed look at biology : twenty years later", *Science* 168, 1312-1315
- Delbrück, M. 1942. "Bacterial Viruses (Bacteriophages)", *Advances in Enzymology and Related Subjects* 2, 1-32
- Delbrück, M. 1946. "Bacterial Viruses or Bacteriophages", *Bacteriological Reviews of the Cambridge Philosophical Society* 21, 30-40
- Delbrück, M. 1966 (1949). "A Physicist looks at biology", in Cairns, J., Stent, G. S. & Watson, J.D. (eds), *Phage and the origins of molecular biology*, Cold Spring Harbor Laboratory of Quantitative Biology, 9-22
- Delbrück, M. 1970. "A Physicist's renewed look at biology : twenty years later", *Science* 168, 1312-1315
- Delbrück, M. & Bailey, W.T., Jr. 1946. "Induced mutations in bacterial viruses", *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 11, 33-37
- Delbrück, M. & Luria, S.E. 1942. "Interference between bacterial viruses: I. Interference between two bacterial viruses acting upon the same host, and the mechanism of virus growth", *Archives of biochemistry* 1, 111-141
- Desnues, C., Boyer, M. & Raoult, D. 2012. "Sputnik, a virophage infecting the viral domain of life", *Advances in virus research* 82, 63-89
- Doermann, A.H. 1952. "The Intracellular Growth of bacteriophages I. Liberation of intracellular bacteriophage T4 by premature lysis with another phage or with cyanide", *Journal of General Physiology* 35, 645-656
- Doermann, A.H. 1966. "The Eclipse in the bacteriophage life cycle", in Cairns, J., Stent, G. S. & Watson, J.D. (eds), *Phage and the origins of molecular biology*, Cold Spring Harbor Laboratory of Quantitative Biology, 79-87
- Doerr, R. & Hallauer, C. (eds). 1938. *Handbuch der Virusforschung*, Springer-Verlag, Vienna
- Doerr, R. 1938. "Die Entwicklung der Virusforschung und ihre Problematik", in Doerr, R. & Hallauer, C. (eds), *Handbuch der Virusforschung: Erste Hälfte*, Julius Springer, Vienne, 1-125

-
- Doolittle, W.F. & Bapteste, E. 2007. "Pattern pluralism and the Tree of Life hypothesis", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104(7), 2043-2049
- Downie, A.W. 1971. "Obituary. S. P. Bedson, 1886-1969", *Journal of General Microbiology* 65(1), 1-3
- Dri, P. 2007-2008. Dossier « Pasteur, Microbes et controverses », *Pour La Science* n°33, Novembre 2007-janvier 2008, 22-104
- Duclaux, E. 1902. *L'Hygiène sociale*, F. Alcan, Paris
- Dujardin, F. 1835. « Recherches sur les organismes inférieurs », *Annales des Sciences Naturelles (Zoologie)*, Série 2, 4, 343-377
- Duncan, M. J., Bourrat, P., DeBerardinis, J. & O'Malley, M. 2013. "Small Things, big consequences: microbiological perspectives on biology", in Kampourakis, K. (Ed.), *The Philosophy of Biology: A Companion for Educators*, History, Philosophy and Theory of the Life Sciences 1, Springer Science + Business Media, Dordrecht, pp. 373-394
- Dupré, J. & O'Malley, M. 2007. "Metagenomics and biological ontology", *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 38, 834-846
- Dupré, J. & O'Malley, M.A. 2009. "Varieties of living things: Life at the intersection of lineage and metabolism", *Philosophy & Theory in Biology*, 1, e003, 1-25
- Dworkin, J.P., Lazcano, A., Miller, S.L. 2003. "The roads to and from the RNA world", *Journal of Theoretical Biology* 222, 127-134
- Edwards, R.A. & Rohwer, F. 2005. "Viral metagenomics", *Nature Review of Microbiology* 3(6), 504-510
- Eigen, M. 1971. "Selforganization of matter and the evolution of biological macromolecules", *Naturwissenschaften* 58, 465-523
- Eigen, M. 1993. "The Origin of genetic information: viruses as models", *Gene* 135, 37-47
- Elford, W.J. & Andrewes, C.H. 1932. "The Sizes of different bacteriophages", *The British Journal of Experimental Pathology* 13(5), 446-456
- Elford, W.J. 1931. "A New Series of graded collodion membranes suitable for general bacterial use, especially in filterable virus studies", *The Journal of Pathology and Bacteriology* 34(4), 505-521
- Ellis, E. & Delbrück, M. 1939. "The Growth of Bacteriophage", *Journal of General Physiology* 22, 365-384
- Engelhard, H.T. & Caplan, A.L. (Eds). 1987. *Scientific Controversies: Case Studies in the resolution and closure of disputes in science and technology*, Cambridge University Press
- Ereshefsky, M. 2010. "Microbiology and the species problem", *Biology & Philosophy* 25, 553-568

- Farley, J. 1989. "Parasites and the germ theory of disease", *The Milbank Quarterly*, Vol. 67, Supplement 1, *Framing Disease: the creation and negotiation of explanatory schemes*, 50-68
- Fenner, F. & Gibbs, A. (Eds). 1988. *Portraits of viruses: a history of virology*, Basel, Karger
- Fenner, F. 1968. *The Biology of animal viruses*, Academic Press, New York
- Fenner, F. 1976. "The Classification and Nomenclature of Viruses", *Journal of General Virology* 31, 463-470
- Fenner, F. 1979. "Portraits of viruses: the poxviruses", *Intervirology* 11, 137-157
- Fenner, F.J. 1987. "Frank Macfarlane Burnet. 3 September 1899 – 31 August 1985", *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society* 33, 100-162
- Filee, J. & Chandler, M. 2010. "Gene exchange and the origin of giant viruses", *Intervirology* 53(5), 354-361
- Filee, J. 2009. "Lateral gene transfer, lineage-specific gene expansion and the evolution of nucleo-cytoplasmic large DNA viruses", *Journal of Invertebrate Pathology* 101, 169-171
- Filee, J. 2013. "Route of NCLDV evolution: the genomic accordion", *Current Opinion in Virology* 3(5), 595-9
- Filee, J. Siguier, P. & Chandler, M. 2007. "I am what I eat and I eat what I am: acquisition of bacterial genes by giant viruses", *Trends in Genetics* 23(1), 10-15
- Filee, J., Pouget, N. & Chandler, M. 2008. "Phylogenetic evidence for extensive lateral gene acquisition of cellular genes by nucleocytoplasmic large DNA viruses", *BMC Evolutionary Biology* 8, 320
- Fischer, M.G., Allen, M.J., Wilson, W.H. & Suttle, C.A. 2010. "Giant virus with a remarkable complement of genes infects marine zooplankton", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107(45), 19508-19513.
- Fisher, S. 2010. "Are RNA Viruses Vestiges of an RNA World?", *Journal for General Philosophy of Science* 41(1), 121-141
- Fleck, L. 1979. *Genesis and development of a scientific fact*, ed. Thaddeus J. Trenn & Robert K. Merton, University of Chicago Press, Chicago
- Fleck, L. 1980. *Entstehung und Entwicklung einer wissenschaftlichen Tatsache*, Suhrkamp, Frankfurt am Main
- Flexner, S. 1929-30. "Sketch of the First Twenty-Five Years of the Rockefeller Institute for Medical Research", *Scientific Reports*, RAC RU 439, vol. 18, 15-16
- Forterre, P. & Krupovic, M. 2012. "The Origin of virions and virocells: the escape hypothesis revisited", in Witzany, G. (Ed.), *Viruses: Essential Agents of Life*, Springer.
- Forterre, P. 1992. "New Hypotheses about the origins of viruses, prokaryotes and eukaryotes", in Thanh Vân, J.K., Mounolou, J.C., Schneider, J., Mc Kay, C. (eds), *Frontiers of Life*, Edition Frontières, Gif-sur-Yvette, 221-234. <http://archaea.u-psud.fr/Forterre-Virus92.pdf>

Forterre, P. 2002. "The Origin of DNA genomes and DNA replication proteins", *Current Opinion in Microbiology* 5, 525-532

Forterre, P. 2005. "The Two Ages of the RNA World, and the transition to the DNA World: a story of viruses and cells", *Biochimie* 87, 9-10

Forterre, P. 2006. "The Origin of viruses and their possible roles in major evolutionary transitions", *Virus Research* 117, 5-16

Forterre, P. 2010a. "Defining Life: the virus viewpoint", *Origins of Life and Evolution of the Biosphere*, 40, 151-160.

Forterre, P. 2010b. "Giant Viruses: conflicts in revisiting the virus concept", *Intervirology*, 53, 362-378

Forterre, P. 2011. "Manipulation of cellular syntheses and the nature of viruses: the virocell concept", *Comptes Rendus Chimie*, 14(4), 392-399

Forterre, P. 2012. "The Virocell Concept", in eLS. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester

Forterre, P. 2016. "To be or not to be alive: How recent discoveries challenge the traditional definitions of viruses and life", *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 59, 100-108

Forterre, P., & Prangishvili, D. 2009. "The Great Billion-year War between ribosome- and capsid-encoding organisms (cells and viruses) as the major source of evolutionary novelties", *Natural Genetic Engineering and Natural Genome Editing: Annals of the New York Academy of Sciences*, 1178: 65-77)

Fracastoro, G. 1893 [1546]. *De la Contagion, des maladies contagieuses et de leurs remèdes*, in Meunier, L. (Trad.). 1893. *Les trois livres de Jérôme Fracastor sur la contagion, les maladies contagieuses et leur traitement*, traduction et notes de Léon Meunier, Société d'Éditions Scientifiques, Paris

Fraenkel-Conrat, H. & Singer, B.A. 1957. "Virus Reconstitution. Part 2. Combination of protein and nucleic acid from different strains", *Biochimica et Biophysica Acta* 24, 540-548

Fraenkel-Conrat, H. & Singer, B.A. 1959. "The Infective Nucleic Acid from Tobacco Mosaic Virus", in Clark F. and Synge, R.L.M. (Eds.), *Proceedings of the First International Symposium on the Origin of Life on the Earth*, Pergamon Press, London, 1959, 303-306

Fraenkel-Conrat, H. & Williams, R.C. 1955. "Reconstitution of active tobacco mosaic virus from its inactive protein and nucleic acid components", *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 41, 690-698

Fraenkel-Conrat, H., Singer, B.A. & Williams, R.C. 1957. "The Nature of the progeny of virus reconstituted from protein and nucleic acid of different strains of tobacco mosaic virus", in McElroy, W.D. & Glass, B., *The Chemical Basis of Heredity*, Symposium of the McCollum-Pratt Institute, John Hopkins University Press, Baltimore, 501-512

Franck P. 1950. *Modern Science and its Philosophy*, Arno Press

Fruton, J.S. 1972. *Molecules and Life: Historical Essays on the interplay of chemistry and biology*, Wiley-Interscience, New York

Fry, I. 2000. *The Emergence of Life on Earth*, Rutgers University Press, New Brunswick

Fry, I. 2006. "The Origins of research into the origins of life", *Endeavour* 30(1), 24-28

Fuhrman, J.A. 1999. "Marine viruses and their biogeochemical and ecological effects", *Nature* 399, 541-548

Fujimura J.H. & Chou D.Y. 1994. "Dissent in science: styles of scientific practice and the controversy over the cause of AIDS", *Social Science & Medicine* 38(8), pp. 1017–1036

Gaffiot, F. 2000. Dictionnaire latin-français *Le Grand Gaffiot*, Ed. Hachette

Galloway, I.A. & Elford, W.J. 1931. "Filtration of the virus of foot-and-mouth disease through a new series of graded collodion membranes", *The British Journal of Experimental Pathology* 12(6), 407-425

Galperin, C. 1987. « Le bactériophage, la lysogénie et son déterminisme génétique », *History and Philosophy of the Life Sciences* 9(2), 175-224

Galperin, C. 1991. « La Lysogénie et les promesses de la génétique bactérienne », in Morange, M. (dir.), *L'Institut Pasteur : contributions à son histoire*, La Découverte, Paris

Galperin, C. 2012. « André Lwoff (1902-1994) », in Girard, D. *Biologistes et naturalistes français*, Hermann, 357-382

Gao, B. & Gupta, R.S. 2012. "Microbial systematics in the post-genomics era", *Antonie van Leeuwenhoek* 101, 15-54

Gaston, K. & Spicer, J. 2004. *Biodiversity: an introduction*, 2nd Edition, Wiley-Blackwell, New York

Gaudillière, J.-P. & Löwy, I. (Eds.). 2001. *Heredity and infection: The History of disease transmission*, Studies in the history of Science, Technology, and Medicine n°14, Routledge, London

Gayon, J. & Burian, R.M. 2004. "National Traditions and the emergence of genetics: the French example", *Nature Reviews Genetics* 5(2), 150-156

Gayon, J. & Burian, R.M. 2017. « Eugène et Élisabeth Wollman : la question de la lysogénie », in Loison, L. & Morange, M. (Dir.), *L'Invention de la régulation génétique. Les Nobel 1965 (Jacob, Lwoff, Monod) et le modèle de l'opéron dans l'histoire de la biologie*, Éditions Rue d'Ulm, Paris, pp. 31-65

Gayon, J. 1992. *Darwin et l'après-Darwin : une histoire de l'hypothèse de sélection naturelle*, Éditions Kimé, Paris

Gayon, J. 2004. « La Biologie comme science historique », *Sens Public*, 3 septembre 2004. Cet article a été publié en ligne à l'adresse suivante : <http://www.sens-public.org/spip.php?article32>

-
- Gayon, J. 2008. « De la Biologie à la philosophie de la biologie », in Monnoyeur, F. (dir.), *Questions vitales. Vie biologique, vie psychique*, Kimé, Paris, 83-95
- Gayon, J. 2010. "Defining Life: synthesis and conclusions", *Origins of Life and Evolution of Biospheres* 40, 231-244
- Gayon, J. 2014. « Biologie et philosophie de la biologie : paradigmes », in Hoquet, T. & Merlin, F. *Précis de philosophie de la biologie*, Vuibert, Paris
- Gayon, J., Malaterre, C., Morange, M., Raulin Cerceau, F. & Tirard, S. 2010. "Defining life. Special Issue", *Origins of Life and Evolution of the Biosphere* 40(2)
- Geison, G.L. 1969. "The Protoplasmic Theory of Life and the vitalist-mechanist debate", *Isis* 60, 273-292
- Geison, G.L. 1995. *The Private Science of Louis Pasteur*, Princeton University Press, Princeton
- Gesteland, R.F., Cech, T.R., Atkins, F.J. 2006. *The RNA world*, 3rd edition, Cold Spring Harbor Press, New York, USA
- Gierer, A. & Schramm, G. 1956. "Infectivity of ribonucleic acid from tobacco mosaic virus", *Nature* 177, 702-3, in Hahn, N., 1964, *Selected Papers on Virology*, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, N.J., 290-3
- Gilbert, W. 1986. "Origin of Life: the RNA World", *Nature* 319, 618, doi: 10.1038/319618a0
- Goldenfeld, N. & Woese, C. 2007. "Biology's next revolution", *Nature* 445(7126), 369
- Gortner, R. A. 1938. "Viruses, living or non living?", *Science* 87(2267), 529-530
- Gradmann, C. 2010. "Robert Koch and the invention of the carrier state : tropical medicine, veterinary infections and epidemiology around 1900", *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 41, 232-240
- Grafe, A. 1991. *A History of Experimental Virology*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg
- Graham, T. 1861. "Liquid Diffusion applied to analysis", *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* 151, 183-224
- Grainger, J. 1940a. "Virus and vital organization", *Nature* 146 (3704), 539-541
- Grainger, J. 1940b. "The Virus", *Nature* 146, 602-603
- Gratia, A. 1921. « De la Signification des "colonies de bacteriophage" de d'Hérelle », *Comptes rendus de la Société de Biologie de Paris* 84, 753-754
- Green, R. 1935. "On the Nature of The Filterable Viruses", *Science* 82 (2132), 443-445
- Greenberg, A.E. 1956. "Survival of enteric organisms in sea water", *Public Health Reports* 71, 77-86
- Gribaldo, S. & Brochier, C. 2009. "Phylogeny of prokaryotes: does it exist and why should we care?", *Research in Microbiology* 160, 513-521

Griffith, F. 1928. "The Significance of pneumococcal types", *Journal of Hygiene* 27(2), 113-159

Gröschel, D.H.M. & Hornick, R.B. 1981. "Who introduced typhoid vaccination: Almroth Wright or Richard Pfeiffer ?", *Reviews of Infectious Diseases*, Vol. 3, n°6, Nov-Dec 1981, 1251-1254

Grote, M. 2017. "Petri dish versus Winogradsky column: a longue durée perspective on purity and diversity in microbiology, 1980s-1980s", *History and Philosophy of the Life Sciences* 40(1):11, in Meunier, R. & Nickelsen, K. (Eds), Special Issue "New Perspectives in the history of the life sciences"

Guttinger, S. & Dupré, J. 2016. "Genomics and Postgenomics", *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Winter 2016 Edition), Zalta, E. N. (ed.), URL: <<https://plato.stanford.edu/archives/win2016/entries/genomics/>>

Gye, W.E. 1925. "The Aetiology of malignant new growths", *The Lancet* 206(5316), 109-117

Hacking, I. 1989 [1983], « Est-ce qu'on voit à travers un microscope ? », *Représenter et intervenir*, Ch. Bourgeois, Paris [*Representing and Intervening*, Cambridge University Press]

Hacking, I. 1992. "Styles for historians and philosophers", *Studies in History and Philosophy of Science* 23(1), 1-20

Hadley, P. 1928. "The Twort-d'Hérelle Phenomenon: a critical review and presentation of a new conception (homogamic theory) of bacteriophage action", *The Journal of Infectious Diseases* 42(4), 263-434

Haeckel, E. 1866. *Generelle Morphologie der Organismen*, Druck und Verlag von Georg Reimer, Berlin

Hahn, N. 1964. *Selected Papers on Virology*, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, N.J.

Haldane, J. B. S. 1929. "The Origin of Life", *Rationalist Annual*, 3-10 [republished in Bernal, J.D. 1967. *Origin of Life*, Weidenfeld and Nicholson, London]

Haldane, J. B. S. 1932. *The Causes of Evolution*, Harper, London

Haldane, J. B. S. 1940. *Keeping Cool and Other Essays*, Chatto and Windus, London

Haldane, J. B. S. 1965. "Data needed for a blueprint of the first organism", in Fox, S. W., *The Origins of Prebiological Systems and of Their Molecular Matrices: Proceedings of a Conference Conducted at Wakulla Springs. Florida on 27-30 October 1963*, New York Academic Press, 1965, 11-18

Hamou, P. 2001. *La Mutation du visible essai sur la portée épistémologique des instruments d'optique au XVIIème siècle. 2. Microscopes et télescopes en Angleterre, de Bacon à Hooke*, Presses Universitaires du Septentrion

Harper, J. & Hawksworth, D. 1995. Preface, in Hawksworth, D. (Ed.), *Biodiversity: measurement and estimation*, Chapman and Hall, London, pp. 5-12

Hedge, N.R., Maddur, M.S., Kaveri, S.V. & Bayry, J. 2009. "Reasons to include viruses in the tree of life", *Nature Reviews Microbiology* 7 (8), 615

Heintzel, K.G.E. 1900. *Contagiöse Pflanzenkrankheiten ohne Mikroben unter besonderer Berücksichtigung der Mosaikkrankheit der Tabaksblätter*, Doktorarbeit (Dissertation, thèse de doctorat), Friedrich Alexanders University, Erlangen, Deutschland

Helvoort, T.v. & Sankaran, N. 2018. "How Seeing became knowing: the role of the electron microscope in shaping the modern definition of viruses", *Journal of the History of Biology*, <https://doi.org/10.1007/s10739-018-9530-2>

Helvoort, T.v. 1991. "What is a virus? The case of tobacco mosaic disease", *Studies in History and Philosophy of Science* 22(4), 557-588

Helvoort, T.v. 1992. "Bacteriological and physiological research styles in the early controversy on the nature of the bacteriophage phenomenon", *Medical History* 36, 243-270

Helvoort, T.v. 1993. "A bacteriological Paradigm in influenza research in the first half of the twentieth century", *History and Philosophy of the Life Sciences* 15(1), 3-21

Helvoort, T.v. 1994a. "History of virus research in the twentieth century : the problem of conceptual continuity", *History of Science* 32(2), 185-235

Helvoort, T.v. 1994b. "The Construction of Bacteriophage as bacterial virus : linking endogenous and exogenous thought styles", *Journal of the History of Biology* 27(1): 91-139

Helvoort, T.v. 1999. "A Century of research into the cause of cancer: is the new oncogene paradigm revolutionary?", *History and Philosophy of the Life Sciences* 21(3), 293-330

Helvoort, T.v. 2014. "Virus and Cancer studies' – Still fascinating after all these years", *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 48, Part B, 258-9

Hempel, C. 2007 [1966]. *Éléments d'épistémologie*, Armand Colin, Paris [*Philosophy of natural science*, Prentice Hall, Englewood Cliffs, New Jersey]

Henle, F. G. J. 1840. *Pathologische Untersuchungen*, Verlag von August Hirschwald, Berlin

Henle, F. G. J. 1999 [1840]. *Pathologische Untersuchungen*, Verlag von August Hirschwald, Berlin, in Brock, T. D. (Ed.). 1999 [1961]. *Milestones in microbiology 1546 to 1940*, ASM Press, Washington D.C., 76-79

Henle, W. 1953. "Multiplication of influenza virus in the entodermal cells of the allantois of the chick embryo", *Advances in Virus Research* i, 141-227

Hershey, A.D. & Chase, M. 1952. "Independent Functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage", *The Journal of General Physiology* 36(1), 39-56

Hershey, A.D. & Rotman, R. 1949. "Genetic Recombination between host-range and plaque-type mutants of bacteriophage in single bacterial cells", *Genetics* 34, 44-71

Hershey, A.D. 1946. "Mutation of bacteriophage with respect to type of plaque", *Genetics* 31, 620-640

- Hershey, A.D. 1957. "Bacteriophage T2: parasite or organelle? », Conférence donnée le 26 avril 1956, *Harvey Lectures* 51, 229-239
- Hirst, G.K. 1941. "The agglutination of red cells by allantoic fluid of chick embryos infected with influenza virus", *Science* 94(2427), 22-23
- Hoder, F. 1933. „Der gegenwärtige Stand der Bakteriophagenforschung“, *Archiv für Mikrobiologie* 4 (1-4), pp. 589-635
- Holmes, F. O. 1948. "Supplement N°2. Order virales : the filterable viruses", in Bergey, D.H., Breed, R.S., Murray, E.G.D. & Hitchens, A. P. (Eds.), *Bergey's Manual of determinative bacteriology*, 6th edition, Williams & Wilkins, Baltimore, 1125-1286.
- Holton, G. 1988. *Thematic Origins of scientific thought: Kepler to Einstein*, Harvard University Press, Cambridge, Mass.
- Hoyle, L. & Fairbrother, R.W. 1937. "Antigenic structure of influenza virus ; the preparation of elementary body suspensions and the nature of the complement fixing antigen", *The Journal of Hygiene* 37, 512-519
- Hoyle, L. 1948. "The Growth cycle of influenza virus A: a study of the relations between virus, soluble antigen and host cell in fertile eggs inoculated with influenza virus", *British Journal of Experimental Pathology* xxix, 390-399
- Hoyle, L. 1952. "Structure of the influenza virus: the relationship between biological activity and chemical structure of virus fractions", *The Journal of Hygiene* 50, 229-245
- Hoyle, L. 1968. *The Influenza Viruses*, Virology Monographs iv, 15, Vienna
- Hubbell, S. 2001. *The unified neutral theory of biodiversity and biogeography*, Princeton University Press, Princeton
- Hughes, S.S. 1977. *The Virus. A History of the concept*. Heinemann Educational Books, London. Science History Publications, New York
- Hull, D. 1988. *Science as a process*, University of Chicago Press
- Hull, R., Brown, F. & Payne, C. 1989. *Virology: directory and dictionary of animal, bacterial and plant viruses*, Macmillan reference books, London
- Hume, D. 1999 [1748]. *Enquête sur l'entendement humain*, Le Livre de Poche, Classiques de la philosophie, Librairie Générale Française
- Hunger, F.W.T. 1905. „Untersuchungen und Betrachtungen über die Mosaikkrankheit der Tabakspflanze“, *Zeitschrift für Pflanzenkrankheiten* 15, 257-311
- Huxley, T.H. 1869. "On the Physical Basis of Life", *The Fortnightly Review*, N.S., 5, 129-145
- Ivanovski, D.I. & Poloftzoff, W. 1890. „Die Pockenkrankheit der Tabakspflanze“, *Zap. Imp. Akad. Nauk (Bulletin de l'Académie Impériale des Sciences de St. Pétersbourg)*, n.s. 7, 37, 1-24
- Ivanovski, D.I. 1892. „Über die Mosaikkrankheit der Tabakspflanze“, *Bulletin de l'Académie Impériale des Sciences de St. Pétersbourg*, n.s. 3, 35, 67-70. Traduction anglaise utilisée :

Johnson, J. 1942. "Concerning the mosaic disease of the tobacco plant", *Phytopathological Classics* 7, 27-30

Ivanovski, D.I. 1899. „Ueber die Mosaikkrankheit der Tabakspflanze“, *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten*, Abteil II, 5, 250-254

Ivanovski, D.I. 1903. „Über die Mosaikkrankheit der Tabakspflanze“, *Zeitschrift für Pflanzenkrankheiten* 13, 1-41

Jacob, F. & Wollman, E. 1961. "Viruses and genes", *Scientific American* 204, 93-117

Jacob, F. 1970. *La Logique du vivant. Une Histoire de l'hérédité*, Editions Gallimard

Jacob, F. 1987. *La Statue intérieure*, Odile Jacob, Paris

Jacob, F. 2002. « Qu'est-ce que la vie ? », in Michaud, Y., *Université de tous les savoirs*, p.9-27

Jacsó, P. 2009. "Google Scholar's ghost authors", *Library Journal* 134(18), 26-27, <http://lj.libraryjournal.com/2009/11/industry-news/google-scholars-ghost-authors/#>

Jalasuvi M. & Bamford, J.K. 2008. "Structural co-evolution of viruses and cells in the primordial world", *Origins of Life and Evolution of the Biosphere* 38, 165-181

Johnson, J. 1942. Traduction. Beijerinck, M.W. 1898. "Concerning a contagium vivum fluidum as a cause of the spot-disease of tobacco leaves" *Phytopathological Classics* 7, 33-52

Joyce, G.F. & Orgel, L.E. 2006. "Progress towards understanding the origin of the RNA world", in Gesteland, R.F., Cech, T.R., Atkins, F.J. (Eds). *The RNA world*, 3rd edition, Cold Spring Harbor Press, New York, USA, 23-56

Joyce, G.F. 1994. "Foreword", in Deamer, D.W. & Fleischaker, G.R. (Eds.), *Origins of Life: the central concepts*, Jones and Barlett, Boston, Oxford, xi-xii

Judson H.F. 1979. *The Eighth Day of Creation, Makers in the revolution of biology*, Simon & Schuster Inc., New York

Judson, H. F. 1996 [1979]. *The Eighth Day of Creation. Makers in the revolution of biology*, Commemorative Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York

Kabeshima, T. 1920. « Sur un ferment d'immunité bactériolysant, du mécanisme d'immunité infectieuse intestinale, de la nature du dit "microbe filtrant bactériophage" de d'Hérelle », *Comptes Rendus de la Société de Biologie de Paris* 83, 219-221

Kammaing, H. 1980. "Studies in the history of ideas on the origin of life", PhD Dissertation, University of London

Kammaing, H. 1986. "The Protoplasm and the gene", in Cairns-Smith, G. & Hartman, H. (Eds), *Clay minerals and the origin of life*, Cambridge University Press

Kammaing, H. 1988. "Historical Perspective: the problem of the origin of life in the context of developments in biology", *Origins of Life and Evolution of Biospheres* 18, 1-11

Kampourakis, K. (Ed.) 2013. *The Philosophy of Biology : A Companion for Educators*, History, Philosophy and Theory of the Life Sciences 1, Springer Science + Business Media, Dordrecht.

Kant, E. 1943 [1788]. *Critique de la raison pratique*, traduction François Picavet, Introduction de Ferdinand Alquié, Quadrige / Puf, Paris

Kant, E. 1993 [1785]. *Fondements de la métaphysique des mœurs*, Traduction et Notes Victor Delbos, Préface de Monique Castillo, Librairie Générale Française, Le Livre de Poche, Classiques de la Philosophie,

Kant, E. 2000 [1993] [1790]. *Critique de la faculté de juger*, Traduction et introduction Alexis Philonenko, Vrin, Paris

Kausche, G.A., Pfankuch, K. & Ruska, H. 1939. „Die Sichtbarmachung von pflanzlichem Virus im Übermikroskop“, *Naturwissenschaften* 18, 192-193

Kay, L. E. 1985. “Conceptual Models and analytical tools: the biology of physicist Max Delbrück”, *Journal of the history of biology* 18(2), 207-246

Kay, L. E. 1986. “W. M. Stanley’s crystallization of the Tobacco Mosaic Virus, 1930-1940”, *Isis* 77(3), 450-472

Kay, L. E. 1992. “Quanta of life: atomic physics and the reincarnation of phage”, *History and Philosophy of the Life Sciences* 14(1), 3-21

Kay, L. E. 1993. *The molecular vision of life : CalTech, the Rockefeller Foundation, and the rise of the new biology*, Oxford University Press, Oxford

Kay, L. E. 2000. *Who wrote the book of life ? A history of the genetic code*, Stanford University Press, Stanford

Keating, P. & Cambrosio, A. 2007. “Cancer clinical trials: the emergence and development of a new style of practice”, *Bulletin of the History of Medicine* 81(1), 197-223

Keller, E.F. 2012. “Genes, Genomes, and Genomics”, *Biological Theory* 6, 132-140

Keller, E.F. 2014. « De l’Action des genes aux genomes réactifs », in Hoquet, T. & Merlin, F. *Précis de philosophie de la biologie*, Vuibert, Paris, 37-47

Kendall, A.I. 1931. “Observations upon the filterability of bacteria, including a filterable organism obtained from cases of influenza”, *Science* 74(1910), 129-139

Klein, E. 1891. “Infectious diseases, their nature, cause, and mode of spread”, *Nature* 43, 416-419, 443-446

Koch, R. 1881. „Zur Untersuchung von pathogenen Organismen“, *Mitt. K. GesundhAmte* 1, 1-48

Koch, R. 1890. „Ueber bacteriologische Forschung“, *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 16, 756-757

Koch, R. 1999 [1876]. „Untersuchungen über Bakterien : V. Die Ätiologie der Milzbrand-Krankheit, begründet auf die Entwicklungsgeschichte des *Bacillus anthracis* » (« Recherches sur

les bactéries : V. L'étiologie de la maladie du charbon, fondée sur le cycle de développement de *Bacillus anthracis* », *Beiträge zur Biologie der Pflanzen* 2 (2), 277-310, in Brock, T. D. (Ed.). 1999 [1961]. *Milestones in microbiology 1546 to 1940*, ASM Press, Washington D.C., 89-95

Koch, R. 1999 [1881]. „Zur Untersuchung von pathogenen Organismen“ (« Recherches sur les organismes pathologiques »), *Mittheilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte*, Bd. 1, Berlin, in Brock T., 1999 [1961], *Milestones in microbiology 1546 to 1940*, ASM Press, Washington D.C., 101-108

Koch, R. 1999 [1884]. „Die Aetiologie der Tuberkulose“, *Mitt. Kaiser. Gesundh.*, 1-88, in Brock, T. D. (Ed.). 1999 [1961]. *Milestones in microbiology 1546 to 1940*, ASM Press, Washington D.C., 116-117

Kohler, R.E. 1975. “The History of biochemistry: a survey”, *Journal of the History of Biology* 8(2), 275-318

Koning, C.J. 1899. „Die Flecken – oder Mosaikkrankheit des holländischen Tabaks“, *Zeitschrift für Pflanzenkrankheiten* 9, 65-80

Koonin, E.V. & Dolja, V.V. 2013. “A Virocentric Perspective on the evolution of life”, *Current Opinion in Virology* 3, 546-557

Koonin, E.V. & Dolja, V.V. 2014. “Virus world as an evolutionary network of viruses and capsidless selfish elements”, *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 78, 278-303.

Koonin, E.V. & Martin, W. 2005. “On the origin of genomes and cells within inorganic compartments”, *Trends in Genetics* 21, 647-654

Koonin, E.V. & Starokadomskyy, P. 2016. “Are viruses alive? The replicator paradigm sheds decisive light on an old but misguided question”, *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 59, 125-134

Koonin, E.V. & Wolf, Y.I. 2008. “Genomics of bacteria and archaea: the emerging dynamic view of the prokaryotic world”, *Nucleic Acids Research* 36(21), 6688-6719

Koonin, E.V. & Wolf, Y.I. 2012. “Evolution of microbes and viruses: a paradigm shift in evolutionary biology?” *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 13(2), 119

Koonin, E.V. & Yutin, N. 2010. “Origin and evolution of eukaryotic large nucleocytoplasmic DNA viruses”, *Intervirology* 53(5), 284-292

Koonin, E.V. 2009a. “Darwinian evolution in the light of genomics”, *Nucleic Acids Research* 37(4), 1011-1034

Koonin, E.V. 2009b. “On the Origins of Cells and Viruses. Primordial Virus World Scenario”, *Natural Genetic Engineering and Natural Genome Editing: Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1178, 47–64

Koonin, E.V. 2012. “Defining Life: an exercise in semantics or a route to biological insights?”, *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics* 29(4), 603-605

Koonin, E.V., Senkevitch, T.G. & Dolja, V.V. 2006. “The ancient virus world and evolution of cells”, *Biology Direct* 1, 29

Koonin, E.V., Senkevitch, T.G. & Dolja, V.V. 2009. "Compelling reasons why viruses are relevant for the origin of cells", *Nature Reviews Microbiology* 7(8), 615

Kostyrka, G. 2014. « Définir la vie en biologie: trois problèmes », in Hoquet, T. & Merlin, F., *Précis de Philosophie de la Biologie*, Vuibert

Kostyrka, G. 2016. "What roles for viruses in origin of life scenarios?", *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 59, 135-144

Kotwal, G.J. & Moss, B. 1988. "Analysis of a large cluster of nonessential genes deleted from a vaccinia virus terminal transposition mutant", *Virology* 167(2), 524-537

Krueger, A. P. & Northrop J. H. 1931. "The Kinetics of the Bacterium-Bacteriophage Reaction", *Journal of General Physiology* 14, 223-254

Krueger, A. P. & Jane Scribner, E. 1939. "Intracellular Phage Precursor", *Journal of General Physiology* 22, 699-717

Krueger, A. P. & Mundell, J.H. 1938. "The Demonstration of phage precursor in the bacterial cell", *Science* 88, 550-551

Krueger, A. P. 1936. "The Nature of Bacteriophage and its Mode of Action", *Physiological Reviews* 16, 129-172

Krupovic, M. & Cvirkaite-Krupovic, V. 2011. "Virophages or satellite viruses?" *Nature Reviews Microbiology* 9, 762-3

Kuhn, T. S. 2008 [1970/1962]. *La Structure des Révolutions Scientifiques*, Editions Flammarion [correspond à la deuxième édition de 1970 : *The Structure of Scientific Revolutions*, The University of Chicago Press]

Kunkel, L. O. 1940. "A new group of filterable saprophytes", *Science* 91 (2366), pp. 422-423

La Scola, B., Audic S., Robert, C., Jungang L., de Lamballerie X., Drancourt M., Birtles R., Claverie, J.M., Raoult, D. 2003. "A Giant Virus in Amoebae", *Science* 299: 2033

La Scola, B., Desnues, C., Pagnier, I., Robert, C., Barrassi, L., Fournous, G., Merchat, M. Suzan-Monti, M., Forterre, P., Koonin, E., Raoult, D. 2008. "The virophage as a unique parasite of the giant Mimivirus", *Nature* 455, 100-104

Laidlaw, S. P. 1939 [1938]. *Virus Diseases and Viruses*, Cambridge University Press, Cambridge

Lake, J.A., Henderson, E., Oakes, M., Clarke, M.W. 1984. "Eocytes: a new ribosome structure indicates a kingdom with a close relationship to eukaryotes", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 81, 3786-90

Lamarck, J.-B. 1802a. *Hydrogéologie, ou Recherches sur l'influence qu'ont les eaux sur la surface du globe terrestre*, Agasse, Maillard, Paris

Lamarck, J.-B. 1802b. *Recherches sur l'organisation des corps vivants, et particulièrement sur l'origine, sur la cause de ses développements et des progrès de sa composition, et sur celle*

qui, tendant continuellement à la détruire dans chaque individu, amène nécessairement sa mort, Maillard, Paris

Larson, G. 1988. *The Far Side Gallery 2*, Andrews and McMeel, A Universal Press Syndicate Company, Kansas City, New York

Latour, B. 1989. « Pasteur et Pouchet : hétérogénéité de l'histoire des sciences », in Serres, M. (dir.), *Éléments d'histoire des sciences*, Bordas, Paris, pp. 423-445

Lavergne, D., Bejot, J., Mazigh, D., Desmazeaud, M., Alonso, J.-M. 2018. « Bactériologie », *Encyclopedia Universalis* en ligne. Consulté le 15 mars 2018. URL : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/bacteriologie/>

Lawrence, J.G., Hatfull, G.F. & Hendrix, R.W. 2002. "Imbroglis of viral taxonomy ; genetic exchange and failings of phonetic approaches", *Journal of Bacteriology* 184(17), 4891-4905

Le Faou, A. (coordinateur). 2002. *Virologie Humaine*, Editions Pradel, Wolters Kluwer France

Lederberg, E.M. & Lederberg, J. 1953. "Genetic Studies of lysogenicity in *Escherichia coli*", *Genetics* 38, 51-64.

Lederberg, J. 1951. "Genetic Studies of bacteria", in Dunn, L.C. (ed), *Genetics in the Twentieth Century: Essays on the progress of genetics during its first fifty years*, MacMillan, New York, 263-289

Lederman, M. & Tolin, S.A. 1993. "OVATOOMB. Other viruses and the origins of molecular biology", *Journal of the history of biology* 26(2), 239-254

Ledingham, J.C.G. 1935. „Studies on virus problems“, *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* 56, 247-263, 337-349 ; 57, 32-41

Leduc, S. 1910. *Théorie physico-chimique de la vie et des générations spontanées*, A. Poinat, Paris

Leeuwenhoek, A. v. 1677. "Observations, communicated to the Publisher by Mr. Antony van Leeuwenhoek, in a Dutch Letter of the 9th October, 1676, here English'd: Concerning little animals by him observed in rain- well- sea- and snow-water; as also in water wherein pepper had lain infused", *Philosophical Transactions of the Royal Society* 11(133), 821-831, in Brock, T. D. (Ed.). 1999 [1961]. *Milestones in microbiology 1546 to 1940*, ASM Press, Washington D.C., 8-9

Leeuwenhoek, A. v. 1684. "An Abstract of a Letter from Mr. Antony Leeuwenhoek at Delft, dated September 17th, 1683. Containing some microscopical observations, about animals in the scurf of the teeth...", *Philosophical Transactions of the Royal Society* 14(159), 568-574, in Brock, T. D. (Ed.). 1999 [1961]. *Milestones in microbiology 1546 to 1940*, ASM Press, Washington D.C., 9-11

Legendre, M., Arslan, D., Abergel, C., Claverie, J.-M. 2012. "Genomics of Megavirus and the elusive fourth domain of life", *Communicative & Integrative Biology* 5(1), 102-106

Legendre, M., Bartoli, J., Shmakova, L. Jeudy, S., Labadie, K., Adrait, A., Lescot, M., Poirot, O., Bertaux, L., Bruley, C., Couté, Y., Rivkina, E., Abergel, C. & Claverie, J.M. 2014. "Thirty-thousand-year-old distant relative of giant icosahedral DNA viruses with a padornavirus morphology", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 111(11), 4274-4279.

Legendre, M., Lartigue, A., Bertaux, J., Jeudy, Z., Bartoli, J., Lescot, M., Alempic, J.M., Ramus, C., Bruley, C., Labadie, K., Shmakova, L. Rivkina, E., Couté, Y., Abergel, C. & Claverie, J.M. 2015. "In-depth study of Mollivirus sibericum, a new 30,000-year-old giant virus infecting *Acanthamoeba*", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 112(38), E5327, E5335

Lennette, E.H. 1951. "Interference between animal viruses", *Annual Review of Microbiology* 5, 277-294

Lépine, P. 1965. « Les Virus », in Rostand, J. & Tétry, A. (dir.), *Pléiade Biologie*, Éditions Gallimard

Lerner, K. L. & Lerner, B. W. (Eds). 2003. *World of microbiology and Immunology*, Thomson Gale

Levaditi, C. & Bonét-Maury, P. 1942. « Les ultravirus considérés à travers le microscope électronique », *La Presse Médicale* 17, 203-207

Levaditi, C. 1913. « Virus de la poliomyélite et culture des cellules *in vitro* », *Comptes Rendus de Séance de la Société de Biologie* 75, 202-205

Levine, A.J. 1996. "The Origin of virology", in Fields, B.M., Knipe, D.N. & Howley P.M. (eds.), *Fields Virology*, Lippincott-Raven, New York, 1-14

Lewis, J. 2004. "From Virus research to molecular biology: Tobacco Mosaic Virus in Germany, 1936-1956", *Journal of the History of Biology* 37, 259-301

Lherminier, P. 1998. "L'Hérédité avant la génétique", *Revue Médecine/Sciences (Paris)*, Société Française de Génétique, Vol. 14, n°3, I-XII

Li, J., Browning, S., Mahal, S., Oeschlegel, A. & Weissmann, C. 2010. "Darwinian Evolution of prions in cell culture", *Science* 327(5697), 869-872

Liebig, J. von. 1999 [1839]. „Ueber die Erscheinungen der Gährung, Fäulniss, und Verwesung, und ihre Ursachen » (Sur les phénomènes de fermentation, putréfaction et décomposition, et leurs causes »), *Annalen der Physik und Chemie* 48, 106-150, in Brock, T. D. (Ed.). 1999 [1961]. *Milestones in microbiology 1546 to 1940*, ASM Press, Washington D.C., 24-26

Liebig, J. von. 2007-2008 [1839]. „Ueber die Erscheinungen der Gährung, Fäulniss, und Verwesung, und ihre Ursachen » (Sur les phénomènes de fermentation, putréfaction et décomposition, et leurs causes »), *Annalen der Physik und Chemie* 48, 106-150, in Dri, P. Dossier « Pasteur, Microbes et controverses », *Pour La Science* n°33, Novembre 2007-janvier 2008, 22-104

Lister, J. 1999 [1867a]. "On a new Method of treating compound fracture, abscess, etc. ; with observations on the conditions of suppuration", *Lancet* 89(2274), 387-389, in Brock, T. D. (Ed.). 1999 [1961]. *Milestones in microbiology 1546 to 1940*, ASM Press, Washington D.C., 83-85

Lister, J. 1999 [1867b]. "On the antiseptic Principle in the practice of surgery", *British Medical Journal* 2(351), 246-248, in Brock, T. D. (Ed.). 1999 [1961]. *Milestones in microbiology 1546 to 1940*, ASM Press, Washington D.C., 86-88

Lister, J. 1999 [1878]. "On the lactic Fermentation and its bearings on pathology", *Transactions of the Pathological Society of London* 29, 425-467, in Brock, T. D. (Ed.). 1999 [1961]. *Milestones in microbiology 1546 to 1940*, ASM Press, Washington D.C., 58-64

Lode, A. & Gruber, J. 1901. „Bakteriologische Studien über die Ätiologie einer epidemischen Erkrankung der Hühner in Tirol“, *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten*, Abt. I, 30, 593-604

Loeffler, F. & Doerr, R. 1911. „Über filtrierbares Virus“, *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten*, Abt. 1, Referate 50, 1-12 (Loeffler), 12-23 (Doerr)

Loeffler, F. & Frosch, ? 1898. „Berichte der Kommission zur Erforschung der Maul-und-Klauenseuche bei dem Institut für Infektionskrankheiten in Berlin“, *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten*, Part I, Vol. 23, 371-391. [Traduit en anglais : "Report of the Commission for research on the Foot-and-Mouth disease", in Brock, T.D. 1961. *Milestones of Microbiology*, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, N.J.]

Loison, L. & Morange, M. (Dir.). 2017. L'Invention de la régulation génétique. Les Nobel 1965 (Jacob, Lwoff, Monod) et le modèle de l'opéron dans l'histoire de la biologie, Éditions Rue d'Ulm, Paris

Loison, L. 2012a. « Du Microbe au gène, une nouvelle lecture de l'histoire de la génétique française », *Bulletin d'Histoire et d'Épistémologie des Sciences de la vie* 19(2), 203-215

Loison, L. 2012b. « L' "ordre biologique" selon André Lwoff », in Debru, C., Morange, M., Worms, F. (dir.), *Une nouvelle connaissance du vivant, François Jacob, André Lwoff et Jacques Monod*, Éditions Rue d'Ulm, Paris, 13-24

Loison, L. 2017. (Introduction et annotation critique) *André Lwoff, une autobiographie. Itinéraire scientifique d'un prix Nobel*, Cahiers d'histoire et de philosophie des sciences, Hermann, Paris

Loison, L. Gayon, J. & Burian, R. 2017. "The Contributions – and collapse – of Lamarckian heredity in Pasteurian molecular biology: 1. Lysogeny, 1900-1960", *Journal of the History of Biology* 50, 5-52

López-García, P. & Moreira, D. 2009. "Yet viruses cannot be included in the tree of life", *Nature Reviews Microbiology* 7, 615-617

López-García, P. & Moreira, D. 2012. "Viruses in biology", *Evolution: Education and Outreach*, 5, 389-398

López-García, P. 2007a. « Définir la vie », in Bersini, H. & Reisse, J. (dir.), *Comment définir la vie*, Vuibert, Paris, 57-74

López-García, P. 2007b. "Habitability: the point of view of a biologist", in Gargaud, M., Martin, H. & Claeys, P. (Eds), *Lectures in Astrobiology*, Vol. II, Series: Advances in Astrobiology and Biogeophysics, Heidelberg Springer Verlag, 221-237

Lorch, J. 1974. "The Charisma of crystals in biology", in Elkana, Y. (Ed.), *The Interaction between Science and Philosophy*, Humanities Press, Atlantic Highlands, NJ, 445-461

Luisi, P.L. 1998. "About various definitions of life", *Origins of Life and Evolution of the Biosphere* 28, 613-622

Luria, S.E. & Darnell, J.E. 1967. *General Virology*, Wiley, New York

Luria, S.E. & Delbrück, M. 1942. "Interference between inactivated bacterial viruses and active virus of the same strain and of a different strain", *Archives of biochemistry* 1, 207-218

Luria, S.E. & Delbrück, M. 1943. "Mutations of Bacteria from Virus Sensitivity to Virus Resistance", *Genetics* 28, 491-511

Luria, S.E. 1945. "Mutations of bacterial viruses affecting their host range", *Genetics* 30, 84-99

Luria, S.E. 1950. "Bacteriophage: an essay on virus reproduction", *Science* 111, 507-511

Luria, S.E. 1951. "The Frequency Distribution of spontaneous bacteriophage mutants as evidence for the exponential rate of phage reproduction", *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 16, 463-470

Luria, S.E. 1957. *Letter from Salvador E. Luria to André Lwoff, November 27*, Salvador E. Luria Papers, American Philosophical Society, Philadelphia

Luria, S.E., Delbrück, M. & Anderson, T.F. 1943. "Electron microscope studies of bacterial viruses", *Journal of Bacteriology* 46, 57-77

Lustig, A & Levine, A.J. 1992. "One hundred years of virology", *Journal of Virology* 66(8), 4629-4631

Lwoff, A. & Gutmann, A. 1950. « Recherches sur un *Bacillus megatherium* lysogène », *Annales de l'Institut Pasteur* 78, 711-739

Lwoff, A. & Tournier, P. 1971. In Maramarosch, K. & Kurstok, E. (Eds.), *Comparative Virology*, Academic Press, New York, 2-41

Lwoff, A. 1932. Recherches biochimiques sur la nutrition des Protozoaires, Masson, Paris

Lwoff, A. 1949. « Les Organites doués de continuité génétique chez les Protistes », *Unités biologiques douées de continuité génétique*, CNRS, Paris, 7-23

Lwoff, A. 1953. "Lysogeny", *Bacteriological Reviews* 17(4), 269-337

Lwoff, A. 1957. "The Concept of virus", *Journal of General Microbiology* 17(1), 239-253

Lwoff, A. 1959. « Notice sur les titres et travaux scientifiques », Archives de l'Institut Pasteur, Fonds André Lwoff, Cote LWF.13

Lwoff, A. 1966. "The Prophage and I", in Cairns, J., Stent, G. S. & Watson, J.D. (eds), *Phage and the origins of molecular biology*, Cold Spring Harbor Laboratory of Quantitative Biology, 88-99

Lwoff, A. 1967. "Principles of classification and nomenclature of viruses", *Nature* 215, 13-14

Lwoff, A. 1969. *L'Ordre biologique*, Robert Laffont (1962 pour l'édition anglaise, M.I.T. Press)

Lwoff, A. 1971. "From Protozoa to Bacteria and Viruses: Fifty Years with Microbes", *Annual Review of Microbiology* 25, 1-26.

Lwoff, A., Anderson, T. F. & Jacob, F. 1959. « Remarques sur les caractéristiques de la particule virale infectieuse », *Annales de l'Institut Pasteur* 97, 281-9

Lwoff, A., Horne, R. & Tournier P. 1962. "A System of Viruses", *Cold Spring Harbor Symposium of Quantitative Biology* 27, 51-55

Lwoff, A., Siminovitch, L. & Kjeldgaard, N. 1950a. « Induction de la production de bacteriophages chez une bactérie lysogène », *Annales de l'Institut Pasteur* 79, 825-858

Lwoff, A., Siminovitch, L. & Kjeldgaard, N. 1950b. « Sur les Conditions de production du bactériophage chez une bactérie lysogène », *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences* 230, 1219-1221

Lwoff, A., Siminovitch, L. & Kjeldgaard, N. 1950c. « Induction de la lyse bactériophagique de la totalité d'une population microbienne lysogène », *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences* 231, 190-191

M'Fadyean, J. 1908. "The Ultraviolet viruses", *Journal of Comparative Pathology and Therapeutics* 21, 58-68, 168-175, 232-242

Machery, E. 2012. "Why I stopped worrying about the definition of life...and why you should do as well", *Synthese* 185, 145-164

Magurran, A. 2004. *Measuring biological diversity*, Blackwell Science, Oxford

Mahy, B.W.J. & van Regenmortel, M.H.V. (Eds). 2010. *Desk Encyclopedia of General Virology*, Elsevier Academic Press

Malaterre, C. 2008. « Expliquer les origines de la vie : structures et schèmes explicatifs », *Noesis* 14. Mis en ligne le 28 juin 2010, URL : <http://noesis.revues.org/index1656.html>

Malaterre, C. 2010a. *Les Origines de la vie : émergence ou explication réductive ?*, Hermann, Paris

Malaterre, C. 2010b. "On what it is to fly can tell us something about what it is to live", *Origins of Life and Evolution of Biospheres* 40, 169-177

Malaterre, C. 2013. "Microbial diversity and the 'lower-limit' problem of biodiversity", *Biology & Philosophy* 28, 219-239

- Matthews, R.E.F. 1983. "The Origin of viruses from cells", *International Review of Cytology (Supplement)* 15, 245-280
- Mayer, A. 1886. „Ueber die Mosaikkrankheit des Tabaks“, *Die Landwirtschaftliche Versuchstationen* 32, 451-467. Traduction anglaise: Johnson, J. 1942. "Concerning the mosaic disease of tobacco", *Phytopathological Classics* 7, 11-24
- Maynard-Smith, J. & Szathmáry, E. 1999. *The Origins of Life: from the birth of life to the origins of language*, Oxford University Press
- Mayr, E. 1961. "Cause and effect in biology", *Science* 134, 1501-1506
- Mayr, E. 1982. *The Growth of Biological Thought. Diversity, Evolution, and Inheritance*, The Belknap Press, Cambridge, MA
- McClelland, L. & Hare, R. 1941. "The adsorption of influenza virus by red cells and a new *in vitro* method for measuring antibodies for influenza virus", *Canadian Public Health Journal* 32(10), 530-538
- McLaughlin, P. 2002. "Naming Biology", *Journal of the History of Biology* 35(1), 1-4
- McMullin, E. 1987. "Scientific Controversy and its termination", in Engelhardt, H.T. & Caplan, A.L. (Eds.), *Scientific Controversies: Case Studies in the resolution and closure of disputes in science and technology*, Cambridge University Press
- Medawar, P.B. 1947. "Cellular Inheritance and transformation", *Biological Reviews* 22, 360-389
- Mendelsohn, J. A. 2002. " 'Like all that lives': Biology, medicine and bacteria in the age of Pasteur and Koch", *History and Philosophy of the Life Sciences* 24(1), Selected Papers from a conference held at the Dibner Institute of the History of Science and Technology, MIT, on 'Pasteur, Germs and the Bacteriological Laboratory', 22-23 November 1996, Part II, 3-36
- Merlin, F. & Huneman, P. (dir.). 2018. *Philosophie, histoire, biologie. Mélanges offerts à Jean Gayon*, Éditions Matériologiques, Collection Sciences & Philosophie
- Méthot, P.-O. & Alizon, S. 2015. "Emerging Disease and the evolution of virulence : the case of the 1918-1919 Influenza pandemic", in Huneman, P. et al. (Eds.), *Classification, Disease and Evidence, History, Philosophy and Theory of the Life Sciences* 7, Springer Science + Business Media Dordrecht
- Méthot, P.-O. 2012. "Historical Epistemology of the concept of virulence : molecular, ecological and evolutionary perspectives on emerging infectious diseases in the 19th and 20th centuries", Ph.D. dissertation, University of Exeter, Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne
- Méthot, P.-O. 2016a. "Bacterial Transformation and the origins of epidemics in the interwar period : the epidemiological significance of Fred Griffith's 'Transforming Experiment'", *Journal of the History of Biology* 49(2), 311-358

Méthot, P.-O. 2016b. "Writing the history of virology in the twentieth century: discovery, disciplines, and conceptual changes", *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 59, 145-153

Meunier, L. (Trad.). 1893. *Les trois livres de Jérôme Fracastor sur la contagion, les maladies contagieuses et leur traitement*, traduction et notes de Léon Meunier, Société d'Éditions Scientifiques, Paris

Minchin, E.A. 1913. "Joint Discussion with Section K On the Origin of Life: Introductory Remarks", *Reports of the 82nd Meeting of the British Association for the Advancement of Science*, John Murray, London

Mohl, H.v. 1846. „Über die Saftbewegung im Innern der Zellen“, *Botanische Zeitung* 4, 73-78 ; 89-94. [English translation: *Annals and Magazine of Natural History* 18, 1-10]

Monod, J. & Borek, E. 1971. *Of microbes and life*, Columbian University Press, New York, London

Monod, J. 1970. *Le Hasard et la nécessité. Essai sur la philosophie naturelle de la biologie moderne*, Editions du Seuil, Paris

Monod, J. 1971. « Du Microbe à l'homme », in Monod, J. & Borek, E. (Eds.), *Of Microbes and Life*, Columbia University Press, New York, 1-9

Moore, B. 1913. *The Origin and nature of life*, Williams and Norgate, Londres

Morange, M. 1997. "From the regulatory vision of cancer to the oncogene paradigm, 1975-1985", *Journal of the History of Biology* 30, 1-29

Morange, M. 2002. "Qu'est-ce que la vie?", *Cahiers François Viète*, 4, 9-22

Morange, M. 2003 [1994]. *Histoire de la biologie moléculaire*, Editions La Découverte, Paris

Morange, M. 2005a. *Les Secrets du vivant. Contre la pensée unique en biologie*, Editions La Découverte, Paris

Morange, M. 2005b. "What History tells us III. André Lwoff: from protozoology to molecular definition of viruses", *Journal of Biosciences* 30(5), 591-594

Morange, M. 2011. "Problems raised by a definition of life", in Gargaud, M., López-García, P. & Martin, H. *Origins and Evolution of Life. An Astrobiological perspective*, Cambridge University Press

Moreira, D. & Brochier-Armanet, C. 2008. "Giant viruses, giant chimeras: the multiple evolutionary histories of Mimivirus genes", *BMC Evolutionary Biology* 8:e12

Moreira, D. & López-García, P. 2009. "Ten Reasons to exclude viruses from the tree of life", *Nature Reviews Microbiology* 7, 306-311

Moreira, D. & López-García, P. 2015. "Evolution of viruses and cells: do we need a fourth domain of life to explain the origin of eukaryotes?" *Philosophical Transaction of the Royal Society of London*, 370:20130427

- Morgan, G.J. 2016. "What is a virus species? Radical pluralism in viral taxonomy", *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 59, 64-70
- Morgan, N. 1986. "Reassessing the biochemistry of the 1920s: from colloids to macromolecules", *Trends in Biomedical Sciences* 11, 187-189
- Morgan, N. 1990. "The Strategy of biological research programmes: reassessing the 'Dark Age' of biochemistry, 1910-1930", *Annals of Science* 47(2), 139-150
- Morse, S.S. 1994. "Towards an evolutionary biology of viruses", in Morse, S.S. (Ed.), *The evolutionary biology of viruses*, Raven Press, New York, 1-28
- Mrowka, ?. 1912. „Das Virus der Hühnerpest ein Globulin“, *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten*, Abt. I, Orig. 67, 249-268
- Muller, H. J. 1922. "Variation due to change in the individual gene", *The American Naturalist* 56(642), 32-50
- Muller, H. J. 1941. "Résumé and Perspectives of the Symposium on Genes and Chromosomes", *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 9, 209-308
- Muller, H. J. 1929. "The Gene as the basis of life", in Duggar, B.M. (Ed), *Proceedings of the International Congress of Plant Sciences*, Menasha, WI: George Banta, Vol.1, 897-921
- Mulvanian, M. 1926. "Studies on the nature of the virus of tobacco mosaic", *Phytopathology* 16, 853-871
- Murphy, J.B. 1931. "Discussion of some properties of the causative agent of a chicken tumor", *Transactions of the Association of American Physicians*, xlvii
- Murphy, J.B. 1932. "Properties of the causative agent of a chicken tumor. III. Attempts at isolation of the active principle", *The Journal of Experimental Medicine* 56(1), 91-106
- Nägeli, K. 1844. [en deux parties : 1844 et 1846]. „Über Zellenkern, Zellenbildung und Zellenwachstum bei der Pflanzen“, *Zeitschrift für wissenschaftliche Botanik* 1, 34-133
- Nägeli, K. 1846. [en deux parties : 1844 et 1846]. „Über Zellenkern, Zellenbildung und Zellenwachstum bei der Pflanzen“, *Zeitschrift für wissenschaftliche Botanik* 3, 22-93 [English translation by Arthur Henfrey (Ed.), *Ray Society Reports and Papers on Botany*, Vol. II, 93-190
- Nasir, A., Kim, K.M., Caetano-Anolles, G. 2012. "Giant viruses coexisted with the cellular ancestors and represent a distinct supergroup along with superkingdoms Archaea, Bacteria and Eukarya", *BMC Evolutionary Biology* 12(1), 156
- Navas-Castillo, J. 2009. "Six Comments on the ten reasons for the demotion of viruses", *Nature Reviews Microbiology* 7(8), 615
- Negri, A. 1903. „Beitrag zum Studium der Aetiologie der Tollwuth“, *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten* 43, 507-528
- Nicolle, C. 1931. « Sur l'Origine microbienne des agents pathogènes invisibles ou infra-microbes », *Bulletin de l'Institut Pasteur*, xxix, 209

-
- Nocard, E., Roux, E., avec la collaboration de MM. Borrel, Salimbeni & Dujardin-Beaumetz. 1898. « Le microbe de la péripneumonie », *Annales de l'Institut Pasteur* 12, 240-262
- Nordtmeier, H. 1891. « Über Wasserfiltration durch Filter aus gebrannter Infusorienerde », *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten* 10, 145-154
- Northrop J. H. 1937. "Chemical Nature and Mode of Formation of Pepsin, Trypsin and Bacteriophage", *Science* 86, 479-483
- Nunnari, J. & Walter, P. 1996. "Regulation of organelle biogenesis", *Cell* 84, 389-394
- O'Malley, M. & Boucher, Y. 2005. "Paradigm change in evolutionary microbiology", *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 36, 183-208
- O'Malley, M. & Dupré, J. 2005. "Fundamental Issues in systems biology", *BioEssays* 27(12), 1270-1276
- O'Malley, M. 2014. *Philosophy of microbiology*, Cambridge University Press, Cambridge
- O'Malley, M. 2016. "The ecological virus", *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 59, 71-79
- Ogata, H. & Claverie, J.-M. 2007. "Unique genes in giant viruses: regular substitution pattern and anomalously short size", *Genome Research* 17, 1353-1361
- Olby, R.C. 1970. "The Macromolecular Concept and the origins of molecular biology", *Journal of Chemical Education* 47(3), 168-174
- Olby, R.C. 1971. "Schrödinger's Problem: What is life?", *Journal of the History of Biology* 4(1), 119-148
- Olby, R.C. 1990. "The Molecular Revolution in Biology", in Olby R.C., Cantor G.N., Christie J.R.R., Hodge M.J.S. (eds), *Companion to the History of Modern Science*, Routledge, London, 503-520
- Olby, R.C. 1994 (1974). *The Path of the double helix. The Discovery of DNA*, Dover Publications, Inc., Mineola, New York
- Oparin, A. I. 1938. *The Origin of Life*, MacMillan, New York, USA
- Oparin, A. I. 1967 [1924]. "The Origin of life", traduction Ann Synge, in Bernal, J.D., *The Origin of Life*, World, Cleveland (publié initialement sous le titre *Proishkhozhdenie zhizni, Moskovskii rabochii*, Moscow: Izd, 1924), 199-234
- Orgel, L.E. 2004. "Prebiotic chemistry and the origin of the RNA world", *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology* 39, 99-123
- Palyi, G., Zucchi, C., Caglioti, L. (Eds). 2002. *Fundamentals of life*, Elsevier, Paris
- Pasteur, L. & Joubert, J.F. 1877a. « Etude sur la maladie charbonneuse (avec la collaboration de M. Joubert)", *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences*, 30 avril 1877, LXXXIV, 900-906

Pasteur, L. & Joubert, J.F. 1877b. « Charbon et septicémie (avec la collaboration de M. J. Joubert) », *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences*, 16 juillet 1877, LXXXV, 101-115

Pasteur, L. 1858 [1857]. « Mémoire sur la fermentation appelée lactique (3 août 1857) », *Annales de chimie et de physique*, 3e série, LII, 404-418

Pasteur, L. 1862. « Mémoire sur les corpuscules organisés qui existent dans l'atmosphère. Examen de la doctrine des générations spontanées », *Annales de chimie et de physique*, 3e section, LXIV, janv. 1862, 5-110

Pasteur, L. 1880. « Sur les maladies virulentes, et en particulier sur la maladie appelée vulgairement choléra des poules », *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences*, 9 février 1880, XC, 239-248

Pasteur, L. 1881. « Des virus-vaccins », *Revue scientifique*, 3e série, 20 août 1881, 225-228

Pasteur, L. 1889. "Rabies", *The New Review*, 1, n° 6 (novembre 1889), 505-512, et n° 7 (décembre 1889), 619-630 [Traduction française parue dans *Œuvres de Pasteur*, Tome 6, 672-688]

Pasteur, L. 1933 [1884]. « Microbes pathogènes et vaccins », *Comptes Rendus du Congrès périodique international des sciences médicales*, 8e session, Copenhague, séance du 10 août 1884, in Vallery-Radot, R. (Ed.), *Œuvres de Pasteur*, Masson et Cie Éditeurs, Paris, tome VI, 590-602

Pasteur, L. 2007-2008 [1877]. Lettre à Charlton Bastian, in Dri, P. Dossier « Pasteur, Microbes et controverses », *Pour La Science* n°33, Novembre 2007-janvier 2008, 22-104

Pearson, H. 2008. "Virophage suggests viruses are alive", *Nature* 454:677

Perkus, M.E., Goebel, S.J., Davis, S.W., Johnson, G.P., Norton, E.K., Paoletti, E. 1991. "Deletion of 55 open reading frames from the termini of vaccinia virus", *Virology* 180(1), 406-10

Pestre, D. 1989. « En guise d'introduction : quelques commentaires sur les "témoignages oraux" », *Cahiers pour l'histoire du CNRS*, éditions du CNRS, vol. 2, pp. 9-12

Pfeiffer, R. & Issaëff, V.I. 1894. „Ueber die spezifische Bedeutung der Choleraimmunität“, *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten* 27, 355-400

Pfeiffer, R. 1892. „Vorläufige Mitteilungen über den Erreger der Influenza“, *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 18, 28

Philippe, H., Lopez, P., Brinkmann, H., Budin, K., Germot, A., Laurent, J., Moreira, D., Müller, M. & Le Guyader, H. 2000. "Early-branching or fast-evolving eukaryotes ?", *Proceedings of the Royal Society of London* 267, 1213-1221

Philippe, N., Legendre, M., Doutre, G., Couté, Y., Poirot, O. Lescot, M., et al. 2013. "Pandoraviruses : Amoeba viruses with genomes up to 2,5 Mb reaching that of parasitic eukaryotes", *Science* 341, 281-286.

-
- Pierrel, J. 2012. "An RNA Phage lab: MS2 in Walter Fiers' Laboratory of Molecular Biology in Ghent, from genetic code to gene and genome, 1963-1976", *Journal of the History of Biology* 45, 109-138
- Pirie, N.W. 1938. "The Meaningless of the terms life and living", in *Perspectives in Biochemistry: Thirty-One Essays Presented to Sir Frederick Gowland Hopkins*, Cambridge University Press, Cambridge
- Pirie, N.W. 1946. "The Viruses", *Annual Review of Biochemistry* 15, 573-592
- Pirie, N.W. 1973. "Frederick Charles Bawden, 1908-1972", *Biographical memoirs of Fellows of the Royal Society* 119, 19-63
- Pirie, N.W. 1986. "Recurrent Luck in research", in Semenza, G. (Ed.), *Selected Topics in the History of Biochemistry: Personal Recollections*, in Florin, M. & Stotz, E. (Eds), *Comprehensive Biochemistry*, Elsevier, Amsterdam, vol. 36, 491-522
- Podolsky, S. 1996. "The Role of the virus in origin-of-life theorizing", *Journal of the History of Biology* 29(1), 79-126
- Popa, O. & Dagan, T. 2011. "Trends and barriers to lateral gene transfer in prokaryotes", *Current Opinion in Microbiology* 14(5), 615-623
- Popa, R. 2004. "Between Chance and necessity: searching for the definition and origin of life", Springer, Heidelberg
- Popper, K.R. 1979. « La Logique des sciences sociales », in Adorno, T.W., Popper, K.R., Dahrendorf, R., Habermas, J., Albert, H. & Pilot, H., *De Vienne à Francfort, la querelle allemande des sciences sociales*, trad. J. Dewitte, Editions Complexe, Bruxelles
- Portin, P. 1993. "The Concept of the gene: short history and present status", *Quarterly Review of Biology* 68, 173-223
- Portin, P. 2002. "Historical Development of the concept of the gene", *Journal of Medicine and Philosophy* 27(3), pp. 257-286
- Pradeu, T. 2016a. "Organisms or biological individuals? Combining physiological and evolutionary individuality", *Biology & Philosophy* 31(6), 797-817
- Pradeu, T. 2016b. "The many faces of biological individuality", *Biology & Philosophy* 31(6), 761-773
- Pradeu, T. 2016c. "Mutualistic viruses and the heteronomy of life", *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 59, 80-88
- Pradeu, T., Kostyrka, G. & Dupré, J. 2016. "Understanding viruses: Philosophical investigations", *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 59, 57-63
- Prangishvili, G., Garrett, R.A. & Koonin, E.V. 2006. "Evolutionary genomics of archaeal viruses: unique viral genomes in the third domain of life", *Virus Research* 117, 52-67

- Prescott, L.M. Harley, J.P. & Klein, D.. 2003. *Microbiologie*, De Boeck
- Prévot, K. 2014. « Organisme et individu », in Hoquet, T. & Merlin, F., *Précis de Philosophie de la Biologie*, Vuibert, 211-220
- Price, W.C. 1940. "Acquired Immunity from plant virus diseases", *Quarterly Review of Biology* 15, 338-361
- Prowazek, S.v. 1907. „Chlamydozoa“, *Archiv für Protistenkunde* 10, 336-358
- Prowazek, S.v. 1908. „Zur Aetiologie der Hühnerpest“, *Münchener Medizinische Wochenschrift* 55(i), 165-166
- Prusiner, S.B. 1982. "Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie", *Science* 216(4542), 136-144
- Raoult, D. & Forterre, P. 2008. "Redefining viruses: lessons from Mimivirus", *Nature Reviews Microbiology*, 6(4), 315-319
- Raoult, D. 2009. "There is no such thing as a tree of life (and of course viruses are out!)", *Nature Reviews Microbiology* 7 (8), 615
- Raoult, D. 2010. "The Post-darwinist rhizome of life", *The Lancet* 375, 104-105
- Raoult, D. Audic S., Robert, C., Abergel C., Renesto P., Ogata H., La Scola, B., Suzan M., Claverie, J.M. 2004. "The 1.2.-megabase genome sequence of Mimivirus", *Science* 306: 1344-1350
- Rasmussen, N. 1997. *Picture Control: the electron microscope and the transformation of biology in America, 1940-1960*, Stanford University Press, Stanford, CA
- Rawlins, T. E. & Takahashi, W. N. 1938. "The Nature of viruses", *Science* 87(2255), 255-256
- Rawlins, T. E. 1942. "Recent evidence regarding the nature of viruses", *Science* 96(2497), 425-426
- Raynaud, D. 2003. *Sociologie des controverses scientifiques*, PUF, Paris
- Reed, W. 1902. "Recent researches concerning the etiology, propagation, and prevention of yellow fever, by the United States Army Commission", *Journal of Hygiene* II(2), 101-119
- Reed, W., Carroll, J., Agramonte, A. & Lazear, J.W. 1900. "The Etiology of yellow fever – A preliminary note", *Public Health Papers and Reports* 26, 37-53
- Reichenbach, H. 2004 [1938]. « Les trois tâches de l'épistémologie », in Laugier, S. & Wagner, P. (Eds), *Philosophie des Sciences. Théories, expériences et méthodes*, Vrin, Paris [Reichenbach, H. 1938. « The three tasks of epistemology », *Experience and Prediction*, chap.1, §1, The University of Chicago Press, Chicago]
- Remlinger, P. 1903. « Le Passage du virus rabique à travers les filtres », *Annales de l'Institut Pasteur de Paris* 17, 834-849
- Remlinger, P. 1906. « Les microbes filtrants », *Bulletin de l'Institut Pasteur de Paris* 4, 337-345, 385-392

-
- Remlinger, P. 1918. « Contribution à l'étude de la nature du virus rabique », *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 3ème série, 79, 137-139
- Rheinberger, H.-J. 1995. "From Microsomes to ribosomes : 'Strategies' of 'representation'", *Journal of the History of Biology* 28, 49-89
- Rheinberger, H.-J. 1997. *Toward a history of epistemic things: synthesizing proteins in a test tube*, Stanford University Press, Stanford, CA
- Ribet, D. & Heidmann, T. 2010. « Formation et évolution des rétrovirus endogènes », *Virologie* 14(2), 141-150
- Ricardo, A. & Szostak, J.W. 2009. "Origin of life on earth", *Scientific American* 301(3), 54-61
- Rice, G., Tang, L., Stedman, K., Roberto, F., Spuhler, J. Gillitzer, E., Johnson, J.E., Douglas, T. & Young, M. 2004. "The Structure of a thermophilic archaeal virus shows a double-stranded DNA viral capsid type that spans all domains of life", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101(20), 7716-20
- Richardson, S.S. & Stevens, H. (Eds). 2015. *Postgenomics: perspectives on biology after the genome*, Duke University Press, Durham ©
- Rivers, T. M. 1927. "Filterable viruses. A critical review", *Journal of Bacteriology* 14, 217-258
- Rivers, T. M. 1932. "The Nature of filterable viruses", *Pathological Reviews* 12(3), 423-452
- Rivers, T.M. (Ed.) 1928. *Filterable Viruses*, Williams & Wilkins, Baltimore
- Roberts, W. 1877. "The Doctrine of *contagium vivum* and its application to medicine", Communication délivrée au Congrès de la British Medical Association de Manchester, août 1877, *Quarterly Journal of Microscopical Science* s2-17, 307-329
- Rohwer, F. & Barott, K. 2013. "Viral information", *Biology & Philosophy* 28, 283-297
- Roossinck, M. J. 2008. "Symbiosis, mutualism and symbiogenesis", in Roossinck, M.J. (Eds), *Plant virus evolution*, Springer, Berlin Heidelberg
- Roossinck, M. J. 2011. "The good viruses: viral mutualistic symbioses", *Nature Reviews Microbiology* 9(2), 99-108
- Rous, P. 1911. "A Sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells", *Journal of Experimental Medicine* 13, 397-411
- Roux, E. & Yersin, A. 1888. « Contribution à l'étude de la diphtérie », *Annales de l'Institut Pasteur* II, 12, 629-661
- Roux, E. 1903. « Sur les Microbes dits "invisibles" », *Bulletin de l'Institut Pasteur de Paris* 1, 7-12, 49-56
- Ruiz-Mirazo, K., Pereto, J. & Moreno, A. 2004. "A universal definition of life: autonomy and open-ended evolution", *Origins of Life and Evolution of the Biosphere* 34(3), 323-346
- Ryan, F.P. 2007. "Viruses as symbionts", *Symbiosis*, 44, 11-21

- Ryan, F.P. 2009. *Virovolution*, Collins, London
- Salvan, F., Davoust, J., Fleury, P., Nomarski, G., Thiéry, J.-P., Colliex, C., Delain, É. « Microscopie », *Encyclopedia Universalis* [en ligne], consulté le 22 mai 2018, URL : <http://www.universalis.fr/encyclopedia/microscopie/>
- Sanarelli, G. 1898. „Das myxomatogene Virus. Beitrag zum Studium der Krankheitserreger ausserhalb des Sichtbaren“, *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten*, Abt. I, 23, 865-873
- Sanfelice, F. 1914. „Untersuchungen über das Epithelioma Contagiosum der Tauben“, *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten* 76(1), 257-281
- Sankaran, N. & Helvoort, v.T. 2016. “Andrewes’s Christmas fairy tale: atypical thinking about cancer aetiology in 1935”, *Notes and Records of the Royal Society of London* 70(2), 175-201
- Sankaran, N. 2006. Frank Macfarlane Burnet and the Nature of the Bacteriophage, 1925-1937, Ph.D. Dissertation, Yale University
- Sankaran, N. 2008. “Stepping-Stones to one-step growth: Frank Macfarlane Burnet’s role in elucidating the viral nature of the bacteriophages”, *Historical Records of Australian Science* 19, 83-100
- Sankaran, N. 2010. “Mutant Bacteriophages, Frank Macfarlane Burnet, and the changing nature of ‘genespeak’ in the 1930s”, *Journal of the History of Biology* 43, 571-599
- Sankaran, N. 2012. “How the Discovery of ribozymes cast RNA in the roles of both chicken and egg in origin-of-life theories”, *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 43, 741-750
- Sankaran, N. 2014. “When Viruses were not in style: Parallels in the histories of chicken sarcoma viruses and bacteriophages”, *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 48, 189-199
- Sankaran, N. 2018. “On the historical Significance of Beijerinck and his contagium vivum fluidum for modern virology”, *History and Philosophy of the Life Sciences* 40:41, <https://doi.org/10.1007/s40656-018-0206-1>
- Sapp, J. 1987. *Beyond the Gene : cytoplasmic inheritance and the struggle for authority in genetics*, Burian, R., Burkhardt, R. Jr., Lewontin, R. et al. (Eds), Collection Monographs on the history and philosophy of biology, Oxford University Press, New York
- Sapp, J. 2005. “The Prokaryote-Eukaryote Dichotomy: Meanings and mythology”, *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 69(2), 292-305
- Sarkar, S. 2005. Biodiversity and environmental philosophy: an introduction to the issues, Cambridge University Press, New York
- Schadewaldt, H. 1975. „Die Erstbeschreibung des *Haemophilus influenzae* durch Richard Pfeiffer“, *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 100, 2405-2408

Schäfer, W. 1955. „Vergleichende sero-immunologische Untersuchungen über die Viren der Influenza und klassischen Geflügelpest“, *Zeitschrift für Naturforschung* 10b, 81-91

Schaffer, F.L. & Schwerdt, C.E. 1955. “Crystallization of purified MEF-1 poliomyelitis virus particles“, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 41, 1020-1023

Schleiden, J. 1838. *Beiträge zur Phytogenesis*, Von Veit, Berlin

Schmiedebach, H.-P. 1999. “The Prussian State and microbiological research – Friedrich Loeffler and his approach to the ‘invisible virus’ ”, *Archives of Virology. Supplementum* 15, 9-23

Schmoll, P. (dir.). 2008. *Matières à controverses*, Néothèque, Strasbourg

Schrödinger 1986 [1944]. *Qu'est-ce que la vie ? De la physique à la biologie*, Christian Bourgeois Editeur, Collection épistémè (1967. *What is Life ?*, Cambridge University Press)

Schultze, M.J.S. 1860. „Die Gattung Cornuspira unter den Monothalmien, und Bemerkungen über die Organisation und Fortpflanzung der Polythalmien“, *Archiv für Naturgeschichte* 26, 287-310

Schultze, M.J.S. 1861. „Über Muskelkörperchen und dass, was man eine Zelle zu nennen habe“, in Reichert, C.B. & Du Bois-Reymond, E. (Eds), *Archiv für Anatomie, Physiologie und Wissenschaftliche Medizi*, 1-27

Schulz, F., Yutin, N., Ivanova, N.N., Ortega, D.R., Lee, T.K., Vierheilig, J., Daims, H., Horn, M., Wagner, M., Jensen, G.J., Kyrpides, N.C., Koonin, E.C., Woyke, T. 2017. “Giant viruses with an expanded complement of translation system components”, *Science* 356, 82-85

Schwann, T. 1839. *Mikroskopische Untersuchungen über die Übereinstimmung in der Struktur und Wachtsthum der Thiere und Pflanzen*, Verlag der Sander'schen Buchhandlung (G.E. Reimer), Berlin

Schwann, T. 1999 [1837]. „Vorläufige Mittheilung, betreffend Versuche über die Weingährung und Fäulnis“ (« Comptes-rendus provisoires concernant des essais sur la fermentation vineuse et la putréfaction»), *Annalen der Physik und Chemie* 41, 184-193, in Brock, T. D. (Ed.). 1999 [1961]. *Milestones in microbiology 1546 to 1940*, ASM Press, Washington D.C., 16-19

Scott, P., Richards, E. , and Martin ; B. 1990. “Captives of controversy: The myth of the neutral social researcher in contemporary scientific controversies”, *Science, Technology, & Human Values*, 15, pp. 474-494

Sédillot, C.-E. 1878. « De l'Influence des découvertes de M. Pasteur sur les progrès de la chirurgie », *Comptes-rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences*, T. 86, 634-640

Shope, R.E. 1931. “Swine Influenza. III. Filtration experiments and etiology”, *Journal of Experimental Medicine* 54, 373-385

Shope, R.E. 1937. “Immunization of rabbits to infectious papillomatosis”, *Journal of Experimental Medicine* 65, 219-231

- Shope, R.E. 1950. " 'Masking', Transformation, and interepidemic survival of animal viruses", in Delbrück, M. (ed), *Viruses 1950*, California Institute of Technology, Pasadena, CA, 79-92
- Simon, C.E. 1928. "The Filterable Viruses", in Alexander, J. (Dir.), *Colloid Chemistry, Theoretical and Applied*. By selected international contributors, Vol. II "Biology and Medicine", The Chemical Catalog Company Inc., 525-534
- Smadel, J.E. & Hoagland, C.L. 1942. "Elementary bodies of vaccinia", *Bacteriological Reviews* 6(2), 79-110
- Smith K. M. 1940. *The Virus ; Life's enemy*, Cambridge University Press, Cambridge
- Smith, T. 1904. "Some Problems in the life history of pathogenic microorganisms", *Science* 20(520), 817-832
- Smith, W., Andrewes, C.H. & Laidlaw, P.P. 1933. "A Virus obtained from influenza patients", *The Lancet* 222(5732), 66-68
- Snel, B., Bork, P. & Huynen, M.A. 1999. "Genome phylogeny based on gene content", *Nature Genetics* 21(1), 108-110
- Sommerlund, J. 2006. "Classifying microorganisms: the multiplicity of classifications and research practices in molecular microbial ecology", *Social Studies of Science* 36(6), 909-928
- Spencer, R. 1955. "A marine bacteriophage", *Nature* 175, 690-691
- Stanford, K. 2017. "Underdetermination of Scientific Theory", *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*, (Winter 2017 Edition), Edward N. Zalta (ed.), URL : <https://plato.stanford.edu/archives/win2017/entries/scientific-underdetermination/>
- Stanier, R.Y. 1964. "Toward a definition of the bacteria", in Gunsalus, I.C. & Stanier, R.Y. (eds), *The Bacteria: a treatise on structure and function*, v: *Heredity*, New York, 445-464
- Stanier, R.Y., Adelberg, E.A. & Ingraham, J.L. 1976. *The Microbial World*, Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice Hall
- Stanley, W. M. 1935. "Isolation of a crystalline protein possessing the properties of tobacco-mosaic virus", *Science* 81(2113), 644-645
- Stanley, W. M. 1937a. "Crystalline Tobacco-Mosaic Virus Protein", *American Journal of Botany* 24 (2), 59-68
- Stanley, W. M. 1937b. "Chemical Studies on the virus of tobacco mosaic. Part 8. The Isolation of a crystalline protein possessing the properties of Aucuba mosaic virus", *Journal of Biological Chemistry* 117, 325-340
- Stanley, W. M. 1938. "The Reproduction of virus proteins", *American Naturalist* 72(739), 110-123
- Stanley, W. M. 1941. "Some chemical, medical and philosophical aspects of viruses", *Science* 93 (2407), 145-151

-
- Stanley, W. M. 1944a. "An Evaluation of methods for the concentration and purification of influenza virus", *Journal of Experimental Medicine* 79, 255-266
- Stanley, W. M. 1944b. "The Size of influenza virus", *Journal of Experimental Medicine* 79, 267-283
- Stanley, W. M. 1944c. "Soviet Studies on viruses", *Science* 99, 136-138
- Stanley, W. M. 1945. "The Preparation and properties of influenza virus vaccines concentrated and purified by differential centrifugation", *Journal of Experimental Medicine* 81, 193-218
- Stanley, W. M. 1948. "Recent advances in virus research", *Journal of the Franklin Institute* 246(6), 445-449
- Stanley, W. M. 1955. Coupure extraite du journal *Detroit Free Press* datant du vendredi 28 octobre 1955. Source : Stanley papers, carton 22, dossier Coupures 1955 (Clippings 1955)
- Stanley, W. M. 1957. "On the Nature of viruses, cancer, genes, and life – a declaration of dependence", Penrose Memorial Lecture, *Proceedings of the American Philosophical Society* 101(4), 317-324
- Stanley, W. M. 1959. "On the Nature of Viruses, Genes, and Life", in Clark F. and Synge, R.L.M. (Eds.), *Proceedings of the First International Symposium on the Origin of Life on the Earth*, Pergamon Press, London, 1959, 313-321
- Steinhardt, E., Israeli, C. & Lambert, R.A. 1913. "Studies on the cultivation of the virus of vaccinia", *The Journal of Infectious Diseases* 13(2), 294-300
- Stent, G. S. 1963. *Molecular biology of bacterial viruses*, W.H. Freeman and Company, San Francisco, London
- Stent, G. S. 1966. "Introduction: Waiting for the paradox", in Cairns, J., Stent, G. S. & Watson, J.D. (eds), *Phage and the origins of molecular biology*, Cold Spring Harbor Laboratory of Quantitative Biology
- Stent, G. S. 1969. *The Coming of the Golden Age*, Doubleday et Cie, New York
- Summers, W. C. 1991. "From Culture as organism to organism as cell: historical origins of bacterial genetics", *Journal of the History of Biology* 24(2), 171-190
- Summers, W.C. 1993. "How Bacteriophage came to be used by the phage group", *Journal of the History of Biology* 26(2), 255-267
- Summers, W.C. 1999. *Félix d'Herelle and the Origins of molecular biology*, Yale University Press, New Haven and London
- Summers, W.C. 2014. "Inventing Viruses", *Annual Review of Virology* (1), 25-35
- Suttle, C.A. 2007. "Marine viruses – major players in the global ecosystem", *Nature Reviews Microbiology* 5, 801-812

- Szathmáry, E. & Demeter, L. 1987. "Group selection of early replicators and the origin of life", *Journal of Theoretical Biology* 128, 463-486
- Takacs, D. 1996. *The Idea of biodiversity: philosophies of paradise*, John Hopkins University Press, Baltimore
- Temin, H.M. & Mizutani, S. 1970. "RNA-dependent DNA Polymerase in Virions of Rous Sarcoma Virus", *Nature* 226, 1211-1213
- Théodoridès, J. 1968. Un grand médecin et biologiste, Casimir-Joseph Davaine (1812-1882), préface de Jean Rostand, Pergamon Press
- Timofeeff-Ressovsky, N. W., Zimmer, K.G. & Delbrück M. 1935. „Ueber die Natur der Genmutation und der Genstruktur“, *Nachrichten von der Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen*, Mathematisch-physikalische Klasse, Section VI, vol. 1 n° 13, Weidmannsche Buchhandlung, Berlin, 189-245
- Tirard. S. 2002. « Les Origines de la vie sur Terre : un problème historique », *Cahiers François Viète*, Série I, n°4, « Exobiologie, Aspects historiques et épistémologiques », 35-48
- Tirard. S. 2010. Histoire de la vie latente. Des animaux ressuscitants du XVIIIe siècle aux embryons congelés du XXe siècle, Vuibert, Adapt-Snes éditions, Paris
- Trenn, T.J. & Merton, R.K. (Eds.) 1979. *Ludwig Fleck: genesis and development of a scientific fact*, University of Chicago Press
- Trésor de la Langue Française Informatisé : <http://atilf.atilf.fr/>
- Treviranus, G. R. 1802. *Biologie oder Philosophie der lebenden Natur für Naturforscher und Aerzte* [Biologie ou philosophie de la nature vivante pour les naturalistes et les médecins], Göttingen, Röwer
- Troland, L.T. 1914. "The Chemical Origin and regulation of life", *The Monist* 24(1), 92-133
- Troland, L.T. 1917. "Biological Enigmas and the theory of enzyme action", *The American Naturalist* 51(606), 321-350
- Twort, F.W. 1915. "An Investigation on the nature of ultra-microscopic viruses", *Lancet* 2, 1241-1243
- Twort, F.W. 1922. "The Bacteriophage: the breaking down of bacteria by filter-passing lysins", *British Medical Journal* 2, 293-296
- Twort, F.W. 1923. "The ultramicroscopic viruses", *The Journal of State Medicine* 31, 351-366
- Tyndall, J. 1876. "The optical deportment of the atmosphere in relation to the phenomena of putrefaction and infection", *Phil. Trans. R. Soc.* 166(1), 27-74
- Van Etten, J.L. 2011. "Another really, really big virus", *Viruses* 3(1), 32-46.
- Van Etten, J.L., Lane, L.C. & Dunigan, D.D. 2010. "DNA Viruses: the really big ones (Giruses)", *Annual Review of Microbiology* 64, 83-99.

-
- van Regenmortel, M.H.V. & Mahy, B.W.J. 2004. "Emerging Issues in virus taxonomy", *Emerging Infectious Diseases* (serial online), 10(1), 8-13. DOI: 10.3201/eid1001.030279
- van Regenmortel, M.H.V. 2000. "Introduction to the species concept in virus taxonomy", in van Regenmortel, M.H.V., Fauquet, C.M., Bishop, D.H.L., Carstens, E.B., Estes, M.K., Lemon, S.M. et al. (Eds), *Seventh ICTV Report*, Academic Press, San Diego, pp. 3-16
- van Regenmortel, M.H.V. 2010. "Logical Puzzles and scientific controversies: the nature of species, viruses and living organisms", *Systematic and Applied Microbiology*, 33, 1-6
- van Regenmortel, M.H.V. 2016. "The Metaphor that viruses are living is alive and well, but it is no more than a metaphor", *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 59, 117-124
- Varela, F., H. Maturana, et R. Uribe. 1974. "Autopoiesis: The organization of living systems, its characterization and a model", *BioSystems*, Vol. 5, pp. 187-196
- Varley, A.W. 1986. "Living Molecules or Autocatalytic Enzymes: the controversy over the nature of bacteriophage, 1915-1925", Ph.D. dissertation, University of Kansas
- Villarreal, L.P. & Witzany, G. 2010. "Viruses are essential agents within the roots and stem of the tree of life", *Journal of Theoretical Biology*, 262, 698-710
- Villarreal, L.P. 2004. "Are Viruses alive?", *Scientific American* 291, 100-105
- Villarreal, L.P. 2005. *Viruses and the evolution of life*, ASM Press, Washington, DC
- Villarreal, L.P. 2009. "Persistence pays: how viruses promote host group survival", *Current Opinion in Microbiology* 12(4), 467-72
- Villarreal, L.P. 2016. "Persistent virus and addiction modules: an engine of symbiosis", *Current Opinion in Microbiology* 31, 70-79
- Virchow, R. 1858. *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre*, Hirschwald, Berlin
- Waismann, F. 1945. « La Vérifiabilité », in Laugier, S. & Wagner, P., 2004, *Vrin*, p. 325-360
- Warren, G. & Wickner, W. 1996. "Organelle inheritance", *Cell* 84, 395-400
- Waterson, A.P. & Wilkinson, L. 1978. *An Introduction to the History of Virology*, Cambridge University Press
- Watson, J.D & Crick, F.H.C. 1953a. "A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid", *Nature* 171, 737-738
- Watson, J.D & Crick, F.H.C. 1953b. "General Implications of the Structure of Deoxyribonucleic Acid", *Nature* 171, 740-741
- Weaver, W. 1970. "Molecular Biology: Origins of the term", *Science* 170, 591-592
- Wildy, P. 1971. "Classification and nomenclature of viruses. First report of the International Committee on Taxonomy of Viruses", *Intervirology* 7, 1-115

- Wilkinson, L. & Waterson, A.P. 1975. "The Development of the virus concept as reflected in corpora of studies on individual pathogens. 2. The agent of fowl plague – a model virus ?", *Medical History* 19, 52-72
- Wilkinson, L. 1976. "The Development of the virus concept as reflected in corpora of studies on individual pathogens. 3. Lessons of the plan viruses – tobacco mosaic virus", *Medical History* 20, 111-134
- Wilkinson, L. 1977. "The Development of the virus concept as reflected in corpora of studies on individual pathogens. 4. Rabies – Two millennia of ideas and conjecture on the aetiology of a virus disease", *Medical History* 21(1), 15-31
- Williams, S.T., Mortimer, A.M. & Manchester, L. 1987. "Ecology of soil bacteriophages", in Goyal, S.M., Gerba, C.P. & Bitton, G. (Eds.), *Phage Ecology*, John Wiley, New York, 157-179
- Williams, T.A., Embley, M.T. & Heinz, E. 2011. "Informational Gene Phylogenies do not support a fourth domain of life for nucleocytoplasmic large DNA viruses", *PLoS ONE* 6(6): e21080
- Wilson, E.B. 1923. *The Physical Basis of life*, Yale University Press, New Haven
- Wilson, E.B. 1928. "The Physical Basis of life", in Alexander, J. (Dir.), *Colloid Chemistry, Theoretical and Applied*. By selected international contributors, Vol. II "Biology and Medicine", The Chemical Catalog Company Inc., 515-524
- Wilson, T. B. & Cassin, J. 1863. "On a third Kingdom of organized beings", May 26th, *Proceedings of the Academy of Natural Sciences of Philadelphia* 15(1863), 113-121
- Witte, W. 2003. "The Plague that was not allowed to happen. German medicine and the influenza epidemic of 1918-19 in Baden", in Philips, H. & Killingray, D. (Eds.), *The Spanish Influenza pandemic of 1918-19. New Perspectives*, Studies in the Social History of Medicine, Routledge, London/New York, 49-57
- Woese, C. & Fox, G.E. 1977. "Phylogenetic Structure of the prokaryotic domain : the primary kingdoms", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 74(11), 5088-5090
- Woese, C. 1987. "Bacterial evolution", *Microbiological Reviews* 51(2), 221-271
- Woese, C. 1998. "The universal ancestor", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95, 6854-6859
- Woese, C. 2002. "On the Evolution of cells", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99, 8742-8747
- Woese, C., Kandler, O. & Wheelis, M.L. 1990. "Towards a natural system of organisms: proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eucarya", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87, 4576-4579
- Wolbach, S.B. 1912. "The Filterable Viruses: a summary", *Journal of Medical Research* 27, 1-25

Wolf, Y.I. & Koonin, E.V. 2007. "On the origin of the translation system and the genetic code in the RNA world by means of natural selection, exaptation, and subfunctionalization", *Biology Direct* 2:14 doi:10.1186/1745-6150-2-14

Wolf, Y.I. & Koonin, E.V. 2013. "Genome reduction as the dominant mode of evolution", *Bioessays* 35(9), 829-37

Wolkowicz, R. & Schaechter, M. 2008. "What makes a virus a virus ?", *Nature Reviews Microbiology* 6, 643

Wollman, E. & Wollman, É. 1925. « Sur la transmission "parahéréditaire" de caractères chez les bactéries », *Comptes Rendus de la Société de Biologie* 93, 1568-1569

Wollman, E. & Wollman, É. 1932. « Recherches sur le phénomène de Twort-d'Hérelle (bactériophagie). Troisième mémoire », *Annales de l'Institut Pasteur* 49, 43-74

Wollman, E. & Wollman, É. 1937. « Les "phases" des bacteriophages (facteurs lysogènes) », *Comptes Rendus de la Société de Biologie* 124, pp. 931-934

Wollman, E. & Wollman, É. 1938. « Recherches sur le phénomène de Twort-d'Hérelle (bactériophagie ou autolyse hérédo-contagieuse). Cinquième mémoire », *Annales de l'Institut Pasteur* 60, pp. 13-57

Wollman, E. 1925. « Recherches sur la bactériophagie (phénomène de Twort-d'Hérelle) », *Annales de l'Institut Pasteur* 39, 789-832

Wollman, E. 1927. « Recherches sur la bactériophagie (phénomène de Twort-d'Hérelle). Deuxième mémoire », *Annales de l'Institut Pasteur* 41, 882-918

Wollman, E. 1928. « Bactériophagie et processus similaires : hérédité ou infection ? II. Maladies des mosaïques des plantes », *Bulletin de l'Institut Pasteur* 26, 49-56

Wollman, E. 1935. "The Phenomenon of Twort-d'Hérelle and its significance", *The Lancet* 226(5858), pp. 1312-1314

Wollman, E. 1953. « Sur le Déterminisme génétique de la lysogénie », *Annales de l'Institut Pasteur* 84, 281-293.

Woodruff, A.M. & Goodpasture, E.W. 1931. "The susceptibility of the chorio-allantoic membrane of chick embryos to infection with the fowl-pox virus", *American Journal of Pathology* 7, 209-222

Woods, A.F. 1899. "The Destruction of chlorophyll by oxidizing enzymes", *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten*, Abt. II, 5, 745-754

Woods, A.F. 1901. "Observations on the mosaic disease of tobacco", *Science*, New York, n.s. 13, 247-248

Wren, J.D., Roossinck, M.J., Nelson, R.S., Scheets, K., Palmer, M.W. & Melcher, U. 2006. "Plant virus diversity and ecology", *PLoS Biology* 4(3):e80

Wright, S. 1941. "The Physiology of the gene", *Physiological Reviews* 21, 487-527

Wyatt, H.V. 1974. "How History has blended", *Nature* 249, 803-805

Yamada, T. 2011. "Giant Viruses in the environment: their origins and evolution", *Current Opinion in Virology* 1, 58-62.

Yin, Y. & Fisher, D. 2008. "Identification and investigation of ORF-ans in the viral world", *BMC Genomics* 9, 24

Yutin, N., Colson, P., Raoult, D., Koonin, E.V. 2013. "Mimiviridae: clusters of orthologous genes, reconstruction of gene repertoire evolution and proposed expansion of the giant virus family", *Virology Journal* 10, 106

Yutin, N., Wolf, Y.I. & Koonin, E.V. 2014. "Origin of giant viruses from smaller DNA viruses not from a fourth domain of cellular life", *Virology* 466-467, 38-52

Yutin, N., Wolf, Y.I., Raoult, D., Koonin, E.V. 2009. "Eukaryotic large nucleo-cytoplasmic DNA viruses : Clusters of orthologous genes and reconstruction of viral genome evolution", *Virology Journal* 6:223

Zaitlin, M. 1998. "The Discovery of the causal agent of the tobacco mosaic disease", in Kung, S.D. & Yang S.F. (eds), *Discoveries in Plant Biology*, World Publishing Co., Ltd Hong Kong, 105-110

Zobell, C.E. 1946. *Marine Microbiology*, Chronica Botanica, Massachusetts

La Place des virus dans le monde vivant

Résumé. Cette thèse examine les débats portant sur la place des virus dans le monde vivant. Ces débats concernent tout d'abord le problème de la *nature* des virus : sont-ils vivants, non vivants, ou entre vivant et non vivant ? Sont-ils des organismes ? Mais ils soulèvent également la question de la *classification* des virus : faut-il les classer avec les (autres) êtres vivants ? Enfin, ils portent aussi sur les *rôles* que pourraient avoir les virus dans les origines de la vie, dans l'évolution et dans l'écologie du monde vivant.

Nous cherchons d'abord à expliquer l'existence de ces débats au 21^e siècle, en étudiant les causes des désaccords entre les biologistes. Notre objectif est également de comprendre l'histoire particulière de ces débats sur les virus. En effet, ils ont été importants dans la première partie du 20^e siècle, soit après la découverte des virus dans les années 1890 et avant l'élaboration d'un concept moderne de virus dans les années 1950. Mais après les années 1950, les débats semblent avoir connu un certain retrait, avant d'être ravivés au début du 21^e siècle. Cela pose alors la question de la *nouveauté* des débats actuels : ne sont-ils pas qu'une répétition des anciennes discussions sur la place des virus dans le monde vivant ?

Nous montrons ce qui fait la nouveauté de la controverse actuelle, qui se déroule *alors même qu'un concept de virus a été construit et en grande partie accepté*. Tout en examinant les différentes causes des désaccords entre les biologistes dans le passé et actuellement, nous soulignons en particulier le rôle des définitions dans la recherche scientifique. Enfin, nous affirmons que cette controverse n'est pas purement *spéculative*.

The Place of viruses in the living world

Abstract. The place of viruses in the living world has been and still is intensively debated. Different problems are discussed. First, the *nature* of viruses is not straightforward: are they living, non living or somewhere in-between? Are they organisms? Moreover, their biological *classification* is problematic: should biologists classify viruses with (other) living entities? Finally, biologists also disagree on the putative *roles* of viruses in the origins of life, as well as in the evolution and ecology of the living world.

My first aim is to explain the very existence of such debates in the 21st century. Through a careful examination of the historical context and of the scientific discourse, I investigate the possible causes of disagreement among the biologists. Secondly, I show the complex history of these debates. Discussions about the place of viruses in the living world were indeed very lively during the first part of the 20th century, after the discovery of viruses in the 1890s and before the construction of a modern concept of virus in the 1950s. These discussions have been revived at the beginning of the 21st century after a certain eclipse during the second part of the 20th century. This revival is in itself problematic. Is the present controversy a simple repetition of an old controversy?

I describe the distinctive traits of the present controversy that happens *despite the fact that a concept of virus has been generally acknowledged* after the 1950s. While examining the various sources of disagreements among biologists, I claim that definitions often play a critical role in scientific research. Finally, I show that this controversy is not mere *speculation*.

Discipline : Philosophie

Mots-clés : Philosophie et histoire des sciences, philosophie de la biologie, controverse scientifique, vivant, virus, virologie, définition, origines de la vie.

Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne, 12 Place du Panthéon, 75005 Paris

UFR de Philosophie, 17 rue de la Sorbonne, 75005 Paris

École Doctorale de Philosophie (ED 280), 1 rue d'Ulm, 75005 Paris

Équipe d'accueil : Institut d'Histoire et de Philosophie des Sciences et des Techniques (UMR 8590), 13 rue du Four, 75006 Paris