



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur  
**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



Mise au point

## Virus et épidémies virales dans la théorie métabolique de l'évolution

R. Jankowski<sup>a,\*,b,c</sup>

<sup>a</sup> ORL et chirurgie cervico-faciale, bâtiment Louis-Mathieu, hôpital de Brabois, CHRU de Nancy, université de Lorraine, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

<sup>b</sup> EA 3450 DevAH-développement, adaptation et handicap, régulations cardio-respiratoires et de la motricité, faculté de médecine, université de Lorraine, 54505 Vandœuvre-lès-Nancy, France

<sup>c</sup> UMR\_S 1256 INSERM, Nutrition, génétique et expositions aux risques environnementaux, faculté de médecine, 9, avenue de-la-Forêt-de-Haye, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France



### INFO ARTICLE

Mots clés :  
 Covid-19  
 Protistes  
 Procaryotes  
 Cellule  
 Infection

### RÉSUMÉ

Les virus, dont l'épidémie de SARS-CoV-2 actuelle, représentent une clé dans la compréhension de la vie et de l'évolution. La cellule a pu naître d'un enfermement aqueux dans une enveloppe lipidique incrustée de chromophores capturant les photons solaires. L'incorporation d'azote dans la chimie cellulaire primordiale autorisait la synthèse des acides aminés et nucléiques, prélude de l'ARN qui aurait précédé l'ADN. La métagénomique permet d'accéder aux sédiments nucléoprotéiques synthétisés par le gogol de cellules métaboliquement différenciées qui ont jalonné l'évolution du vivant. La réplication d'un virus, particule nucléoprotéique, se déroule passivement dans une cellule compétente. Un virus ne semble connu que par l'épidémie qu'il déclenche en étant transporté d'un hôte à l'autre. En décomposant la particule virale, la cellule hôte paraît ressusciter la fonction métabolique de l'acide nucléique qui synthétise sans contrôle ses composants. Ceux-ci s'auto-assemblent et sont exportés par exocytose ou cytolysse. Sans cellule, les virus ne paraissent que matière inerte. La contamination intracellulaire d'un virus ne parvient cependant pas toujours à la réplication : le génome viral peut disparaître, rester latent, se réveiller, rester inséré dans le génome cellulaire, devenir un oncogène ou induire l'auto-immunité. Les rétrovirus endogènes des cellules eucaryotes soulèvent la question de leur rôle dans l'évolution.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### 1. Introduction

La pandémie actuelle de Covid-19, caractérisée par une atteinte inflammatoire aigüe de l'arbre respiratoire humain (légère à sévère et à risque mortel), est causée par une particule de matière dite virale nommée SARS-CoV-2 (ou SRAS-CoV-2 en français), qui se transmet d'un individu à un autre par les gouttelettes de salive ou de mucus respiratoire projetées dans l'air physiologiquement par la respiration, les émissions sonores ou la toilette respiratoire. Ces gouttelettes chargées de virus se déposent sur les objets que l'on touche et que les mains peuvent aussi transporter vers les muqueuses du visage. Mais qu'est-ce qu'un virus ? Et qu'est une épidémie ?

Un virus est classiquement une particule ultramicroscopique de matière organique qui ne peut se multiplier qu'avec l'aide d'une cellule. Les virus qui se multiplient dans les bactéries (cellules sans noyau ou procaryotes) sont appelés bactériophages. Les virus qui se

multiplient dans les cellules animales ou végétales (cellules à noyau ou eucaryotes) sont considérés pathogènes lorsqu'ils provoquent des maladies. Mais les scientifiques ne savent toujours pas si les virus sont des êtres vivants, car si la cellule (avec ou sans noyau) n'existait pas, les virus ne seraient que matière inerte.

Dans la théorie métabolique de l'évolution, les cellules primordiales naissent il y a environ 4 milliards d'années par fermeture sur eux-mêmes de microfilms de lipides isolant un milieu intérieur microscopique de l'environnement océanique au sein de vésicules closes. Engluées dans une bicouche de phospholipides membranaires, des molécules chromophores capables de capter l'énergie des photons solaires alimentent en énergie des réactions chimiques intracellulaires. Les premières cellules sont nées, caractérisées chacune par son métabolisme interne propre qui dépend d'échanges transmembranaires. Dans le métabolisme élémentaire de toutes les cellules actuelles (glycolyse, cycle de l'acide citrique, ...) n'interviennent que quatre atomes fondamentaux : carbone, hydrogène, oxygène et phosphore. L'incorporation de l'atome d'azote au cours de l'évolution permettait la synthèse des acides aminés mais aussi des acides nucléiques. L'affinité physico-chimique entre les protéines et les bases puriques ou pyrimidiques des acides nucléiques a probablement débouché sur la mémoire

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2020.05.014>.

\* Correspondance.

Adresse e-mail : [r.jankowski@chru-nancy.fr](mailto:r.jankowski@chru-nancy.fr)

<https://doi.org/10.1016/j.aforl.2020.04.017>

1879-7261/© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

d'un monde à ARN avant l'établissement du monde à ADN que nous connaissons [1]. La cellule procaryote précède la cellule eucaryote dans l'évolution de la vie. La capacité de la cellule à se multiplier par ses propres moyens en utilisant l'énergie solaire pour fabriquer des molécules organiques (ou l'énergie géochimique du centre de la Terre pour certains procaryotes) permet de définir le vivant. La cellule est capable de se reproduire, identique à elle-même ou de se différencier, et est ainsi à l'origine de toutes les formes, variétés ou espèces du vivant. La première description d'une cellule végétale est attribuée à Hooke qui découvre en 1635 la structure du liège en utilisant le microscope inventé par van Leeuwenhoek quelques années plus tôt. La publication de Schwann en 1839 des Recherches microscopiques sur la conformité de structure et de croissance des animaux et des plantes marque la naissance de la théorie cellulaire. Puis, Remak en 1855 et Virchow en 1858 montreront que toute cellule provient d'une cellule préexistante par division de son noyau. Longtemps hostiles à la théorie cellulaire, les histologistes français n'admettrons qu'au début du 20<sup>e</sup> siècle que la cellule est l'unité à la fois morphologique et physiologique de tout organisme vivant (<http://www.universalis.fr/encyclopedie/theorie-cellulaire>).

Ainsi malgré leur nature organique, les particules virales ne semblent pas être à la source du vivant. Elles semblent au contraire être une production des êtres vivants. Comment expliquer cette position particulière des virus dans la nature, entre objets inanimés et êtres vivants ? Comment ces particules organiques ne peuvent-elles être pathogènes qu'au travers d'épidémies véhiculées par des organismes vivants ? Les faits rapportés ici sur la structure et la réplication passive des particules virales sont unanimement admis mais souvent présentés comme s'il était certain que les particules virales étaient des organismes vivants. Leur présentation détachée de cette hypothèse souvent implicite répond au débat sur la nature des virus initiée en 1957 par André Lwoff [2], Prix Nobel de médecine en 1965.

## 2. Structure des particules virales

Les virus, comme les cellules vivantes, associent des acides nucléiques à des protéines. Mais « placés en suspension dans un milieu de culture, ils ne peuvent ni métaboliser, ni produire ou utiliser de l'énergie, ni croître, ni se multiplier, toutes fonctions communes aux êtres vivants » (François Jacob) [3]. A la différence des cellules vivantes, les virus ne contiennent pas les deux types d'acide nucléique, et sont soit à ARN soit à ADN. Pour rester simple et compréhensible, ce travail n'abordera ni les particules sub-virales comme les viroïdes ou les virus satellites (qui sont des entités comportant au minimum un acide nucléique mais qui sont incapables de se répliquer sans l'assistance d'un autre virus), ni les virus géants ou girus (contraction de giant virus) comme le Mimivirus (contraction de Microbe Mimicking virus) (qui sont des entités virales capables d'être elles-mêmes infectées par d'autres virus appelés virophages). Mais, le raisonnement suivant prenant les virus habituels comme modèle permet d'intégrer tant les particules subvirales que les girus.

On distingue ainsi des virus à ADN double brin, des virus à ADN simple brin, des virus à ARN double brin, des virus à ARN simple brin à polarité positive, des virus à ARN simple brin à polarité négative (le génome des virus à ARN peut être codé dans deux directions différentes : soit dans la direction 5'–3' comme dans les ARN messagers et ainsi de polarité positive, soit dans la direction inverse et de polarité négative) et des rétrovirus [4]. L'un des plus petits virus connu mesure 10 nanomètres et son génome ne comporte qu'un seul gène : le virus delta de l'hépatite D (qui est d'ailleurs considéré comme un virus satellite du virus de l'hépatite B car sa réplication ne peut survenir que chez un malade déjà contaminé par le virus de l'hépatite B ou dans les cas de contamination simultanée par B

et D) [5]. L'un des plus grands virus connu, le mimivirus, mesure 400 nanomètres et son génome compte 1200 gènes, soit plus que certaines bactéries [6].

L'acide nucléique d'un virus est en général stabilisé sur un squelette de protéines basiques (à l'instar des histones dans le noyau des cellules eucaryotes) et l'ensemble est entouré d'une coque protéique appelée capsid qui donne à la particule virale sa morphologie. Le complexe associant génome et capsid s'appelle la nucléocapsid et forme un virus nu. Les adénovirus, découverts en 1953 à partir de tissus adénoïdiens (d'où leur nom), sont des virus nus. Leur génome est constitué de 33 à 45 kilobases d'ADN double brin, linéaire, non segmenté, subdivisé en une centaine d'unités de transcription parmi lesquelles on distingue des régions codant des protéines précoces dites Early et des protéines tardives dites Late. La capsid de forme icosaédrique (20 faces et 12 sommets) est de nature protéique, formée de 252 sous-unités appelées capsomères : 240 hexones portant plusieurs genres et types d'antigènes et 12 pentons situés au niveau des sommets portant des antigènes communs aux membres d'une même famille. Sortant des pentons, des fibres d'hémagglutinine (une glycoprotéine) de longueur variable permettent la fixation de certains adénovirus à des récepteurs présents sur la membrane de leurs cellules cibles. Ces récepteurs sont pour la plupart les mêmes que ceux empruntés par les coxsackie virus (qui sont des entérovirus) et sont appelés CAR (Coxsackievirus Adenovirus Receptor). Les récepteurs CAR appartiennent à la famille des immunoglobulines. Les adénovirus sont très résistants dans le milieu extérieur où ils peuvent survivre pendant des jours ou des semaines sur les surfaces inertes ou en milieu aqueux. En plus d'une transmission directe d'individu à individu par gouttelettes, la transmission indirecte par mains sales, matériel souillé, l'eau ou les aliments est très fréquente. La porte d'entrée serait nasopharyngée (avec comme site de réplication principal l'épithélium respiratoire), conjonctivale ou digestive (pour les souches entériques à transmission féco-orale). La contamination humaine par les adénovirus serait asymptomatique dans plus de la moitié des cas. Les adénovirus ont cependant une affinité pathogène pour de nombreux tissus et sont responsables chez les sujets immunocompétents d'atteintes respiratoires (angine, rhinopharyngite, pneumopathie), ophtalmologiques (conjonctivite, kératoconjonctivite) et digestives (diarrhée fébrile).

La nucléocapsid de certains virus peut être entourée d'une enveloppe. Ces particules virales appartiennent au groupe des virus enveloppés. Le plus remarquable est que cette enveloppe est une membrane lipidique provenant du système membranaire de la cellule hôte mais elle est incrustée de protéines virales. Les virus enveloppés quittent en fait la cellule hôte par bourgeonnement, ce qui explique la composition lipidique de leur enveloppe. Ainsi, le génome et la capsid d'un virus enveloppé comme celui de la grippe s'auto-assemble en nucléocapsides sous la membrane cytoplasmique avant d'être extériorisé par formation de bourgeons aux dépens de la membrane cytoplasmique de la cellule hôte qui lui procure ainsi son enveloppe. Les Herpesviridae assemblent quant à eux génome et capsid dans le noyau de la cellule hôte et sont enveloppés par bourgeonnement de la membrane nucléaire, puis exportés en dehors de la cellule. Ainsi s'expliqueraient certaines différences de composition lipidique des enveloppes virales. (Par opposition, l'échappée des virus nus est secondaire à une lyse de la membrane de la cellule hôte.) L'insertion des protéines virales dans la bicouche lipidique peut se faire dès leur synthèse dans les ribosomes du réticulum endoplasmique rugueux ou après avoir été transportées via l'appareil de Golgi. Les protéines intrinsèques originelles insérées dans la membrane lipidique de l'hôte sont alors expulsées et remplacées par les protéines virales. Chez certains virus comme celui de l'hépatite B, la fraction de protéines virales insérées dans l'enveloppe lipidique est si abondante qu'il peut se former en surface une barrière de protéines serrées les unes contre les autres ne

laissant plus apparaître la membrane lipidique, qui rend le virus très résistant contre les influences extérieures et les détergents. Plus la proportion de lipides reste élevée dans l'enveloppe d'une particule virale (exemple SARS-CoV-2), plus facilement le virus peut être détruit par solution hydro-alcoolique ou savon. L'enveloppe d'une particule virale la rend en fait plus fragile car elle résiste moins bien à la dessiccation ou aux attaques des enzymes du tube digestif. Par contre, c'est la présence même en faible quantité de fragments de bicouche lipidique, qui en fusionnant avec la membrane cytoplasmique de la cellule hôte, permet la pénétration intracellulaire passive de la particule virale.

Ainsi, se dessine une évolution possible de la structure des particules virales, depuis un simple acide nucléique jusqu'à la particule virale enveloppée, via la particule virale nue. Les particules virales apparaissent en fait entièrement passives dans le phénomène de leur réplication.

### 3. Réplication passive des particules virales

« Les virus sont des virus » (André Lwoff). Le processus de leur multiplication au sein des cellules est une réplication : la particule virale est d'abord décomposée, puis reconstruite (avec de possibles erreurs) par assemblage de ses différents composants que la cellule fabrique en de multiples exemplaires. Une particule virale ne descend jamais directement d'une autre particule virale.

L'attachement de la particule virale à la membrane cellulaire est passive, et résulte des forces physico-chimiques qui lient des molécules entre elles (adsorption) ou d'un récepteur membranaire de la cellule (une protéine ou glycoprotéine) impliqué dans la reconnaissance du milieu extérieur. Certains virus peuvent ainsi infecter de nombreux types cellulaires différents alors que d'autres ont des cellules hôtes définies par un récepteur spécifique comme le virus HIV s'attachant sur la molécule CD4 humaine. La pénétration de la particule virale peut être un processus passif ou actif. Les virus enveloppés pénètrent souvent passivement par fusion chimique de leur enveloppe lipidique avec la membrane lipidique de la cellule, ce qui libère la capsid dans le cytoplasme. Les virus enveloppés mais à barrière protéique ou les virus nus pénètrent par endocytose : c'est donc la cellule et non le virus qui fournit le travail nécessaire à l'internalisation de la capsid, en lui procurant au passage l'enveloppe bi-lipidique lui permettant de fusionner avec l'appareil métabolique endomembranaire.

La décapsidation est souvent imbriquée avec les mécanismes de pénétration et de transport intracellulaire de la nucléocapsid. Cette étape énergivore est assurée par les décapsidases de la cellule hôte (seuls quelques rares virus comme le poxvirus transportent une décapsidase dans leur génome). Le génome viral libéré est alors en contact direct avec la machinerie métabolique cytoplasmique. Les ARN viraux de polarité positive se comportent comme des ARN messagers pour produire les protéines de la capsid et pour se répliquer (la réplication des ARNm viraux est cependant une opération complexe ne pouvant être discutée ici). Les ARN viraux de polarité négative sont transcrits en un brin d'ARN complémentaire qui est ensuite traduit par les ribosomes, mais à la condition que le génome viral transporte une transcriptase (qui est une ARN polymérase-ARN dépendante). Les ARN double brin doivent également transporter une transcriptase pour être traduit métaboliquement. L'ARN des rétrovirus est copié en ADN complémentaire double brin par une ADN polymérase-ARN dépendante (ou transcriptase inverse) qui doit être contenue dans le bagage génétique viral ; l'ADN obtenu est alors inséré dans l'ADN du noyau cellulaire grâce à un intégrase, souvent associée à la transcriptase inverse dans le génome viral ; le génome des rétrovirus devient alors partie intégrante des gènes cellulaires et se comporte comme tel. Le génome des virus à ADN est transcrit en ARN messagers par

des enzymes ARN polymérase-ADN dépendantes qui sont, selon les cas, celles de la cellule ou celles transportées dans le génome viral.

L'affinité physico-chimique naturelle entre les différents composants de la nucléocapsid permet l'auto-assemblage d'innombrables nouvelles particules virales. L'auto-assemblage peut cependant être modulé par les enzymes cellulaires qui peuvent modifier la structure des protéines virales en modifiant des groupes chimiques, par exemple en ajoutant un sucre.

Les virus nus sont libérés par lyse de la cellule infectée, les virus enveloppés par bourgeonnement à partir d'un des compartiments membranaire de la cellule. Les particules virales libérées contaminent ainsi de manière exponentielle le reste des cellules saines. Le plus souvent, le système immunitaire garde la mémoire de la particule virale expulsée après réplication qui pourra alors être éliminée avant toute pénétration intracellulaire en cas de contamination muqueuse ultérieure.

La contamination intracellulaire d'une particule virale ne parvient cependant pas toujours à la réplication. Le génome viral intracellulaire peut disparaître après un délai variable ou rester latent dans la cellule. Il peut alors parfois se réveiller, comme le virus de l'herpès. Dans le cas des virus oncogènes, certaines protéines virales ou des insertions du génome viral dans les chromosomes de la cellule semblent pouvoir abolir les mécanismes normaux de contrôle de la division cellulaire. Dans d'autres cas, le virus latent modifie les protéines membranaires de la cellule qui n'est plus reconnue par le système immunitaire et engendre des maladies auto-immunes. Plus surprenant, des rétrovirus ont été retrouvés dans le génome de toutes les cellules eucaryotes étudiées ; ils ont été baptisés « rétrovirus endogènes » ; les rétrovirus endogènes humains ont été mis en évidence par le séquençage du génome humain, qui en contiendrait environ un demi-million [7,8].

Ainsi, la réplication des particules virales apparaît comme un phénomène viral passif différent de la reproduction qui caractérise les êtres vivants. C'est la cellule hôte qui est l'agent de la réplication virale. Les particules virales, par ailleurs, ne se comportent pas toutes ou obligatoirement comme des particules infectieuses. Mais qu'est-ce qu'une infection virale ?

### 4. Réponse au concept de virus et d'infection virale

Une infection peut être définie par la « pénétration dans un organisme vivant d'une entité étrangère généralement pathogène capable de s'y reproduire ». Un bref rappel historique permet de mieux comprendre cette définition actuelle du Centre national de ressources textuelles et lexicales.

Les maladies transmissibles sont de connaissance humaine ancienne [2]. Les chinois avaient identifié il y a 2500 ans la variole et savaient qu'elle se transmettait entre humains, sans bien sûr attribuer la maladie à un virus. La transmission sexuelle de la syphilis était connue depuis le 15<sup>e</sup> siècle mais le tréponème, la bactérie responsable, n'a été identifié qu'en 1905. Ce sont les travaux de Pasteur (1822–1895) qui établissent l'origine microbienne des maladies infectieuses. On appelait alors « virus » tous les microbes, qu'ils soient des bactéries, des protistes ou des champignons. Pasteur et Roux n'eurent aucun mal à montrer, même sans avoir identifié l'agent causal, que la rage était une maladie infectieuse spécifique probablement due à un microbe trop petit pour être vu. Puis Iwanowsky découvrit qu'une infusion de plants de tabac atteints de la maladie de la mosaïque restait contagieuse même après ultrafiltration. De nombreux agents infectieux invisibles mais ultrafiltrables furent ainsi suspectés et nommés virus. Parallèlement le nom de microbes fut alors réservé aux agents infectieux observables. La quasi-totalité des virus ne peuvent être visualisés que

par la microscopie électronique[9], à l'exception des virus visibles en microscopie optique[6].

André Lwoff soulevait l'ambivalence des concepts de virus et d'infection virale dès 1957 : les virus sont-ils des organismes vivants, car ils ne se reproduisent pas mais se répliquent aux dépens de la cellule (comme les parasites) ? quelle est leur origine, puisqu'il est établi que les êtres vivants se reproduisent toujours à partir d'êtres vivants ? [2].

Le seul paradoxe de sa démonstration formelle et magistrale du « concept de virus » paraît résider dans l'emploi du mot « parasite ». Par définition, un parasite est un être vivant qui vit aux dépens d'un autre.

Or, les faits détachés de toute hypothèse implicite permettent une interprétation différente de celle du parasitisme. L'hypothèse de la déficience des moyens de défense intrinsèque de la cellule hôte envers un corps étranger organique peut être développée. L'endocytose n'est qu'une forme particulière de la phagocytose, qui chez les eucaryotes unicellulaires comme l'amibe joue un rôle nutritionnel, permettant la capture et l'ingestion de bactéries. Chez un animal pluricellulaire, la phagocytose est un mécanisme essentiel de l'immunité mais est alors développée par des cellules spécialisées tels les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules gliales, les neutrophiles, ... Prenons l'exemple de la contamination de l'épithélium respiratoire des fosses nasales par des adénovirus nus contenus dans un postillon. Ce dernier transporté par le mouvement muco-ciliaire peut laisser les particules virales s'accrocher à la membrane cytoplasmique des cellules épithéliales au simple gré de forces physico-chimiques sélectives. Une ou quelques particules virales, pour des raisons variées, peuvent ne pas être détectées suffisamment tôt par le système immunitaire associé à la muqueuse (MALT) pour être éliminées. La persistance de ce corps étranger inerte sur l'épithélium conduirait la cellule épithéliale à le phagocyter. Mais les capacités digestives des lysosomes des cellules épithéliales devenues spécialisées dans la clairance mucociliaire (qui à ma connaissance n'ont pas été spécifiquement étudiées) ne permettraient plus ou pas la dégradation de l'ADN adénoviral. On retrouve ce dernier dans le noyau cellulaire, sans que les mécanismes de transport intranucléaire soient connus pour les adénovirus. Il est également possible que plusieurs particules virales soient phagocytées par une même cellule épithéliale et que de l'ADN viral persiste dans le cytoplasme. Une seule molécule d'ADN viral intranucléaire pourrait en fait suffire à enclencher la production d'ARN messagers qui pourraient conduire à la synthèse à la fois des protéines de la capsidie et d'ADN viral dans le cytoplasme, où ces deux constituants, comme on l'a vu, s'assemblent naturellement par affinité physico-chimique. L'accumulation intracellulaire des nucléocapsides conduit à la lyse cellulaire dans le cas des adénovirus qui sont des virus nus et à la contamination exponentielle de nouvelles cellules épithéliales. Parallèlement, les cellules immunitaires développent une immunité spécifique envers cette particule virale.

Dans le cas des virus enveloppés comme le SARS-CoV-2, le remplacement des protéines intrinsèques de la membrane cellulaire par les protéines virales qui aboutit à la structure de l'enveloppe pourrait être lié à la seule abondance de production non-régulée de celles-ci (contrairement à la synthèse protéique physiologique qui est régulée) avec à la clé pour leur insertion en proportion adaptée leur affinité physico-chimique pour les protéines de la nucléocapsidie qui s'est auto-assemblée auparavant.

Dans les deux cas, la pénétration intracellulaire de particules inertes mais constituées de chaînes d'unités potentiellement fonctionnelles d'acides nucléiques, c'est-à-dire lisibles, transcritibles et traduisibles, entraîne un fonctionnement non contrôlé du métabolisme cellulaire. La principale difficulté des traitements antiviraux réside effectivement dans leur interférence obligée avec

le métabolisme de la cellule hôte et donc dans le risque de cytotoxicité.

Comment des chaînes potentiellement fonctionnelles d'acides nucléiques, qu'elles comportent une seule unité (un seul gène comme dans le virus satellite de l'hépatite D) ou des centaines ou des milliers d'unités fonctionnelles charpentées autour de protéines basiques *histone-like* et associées à des protéines formant le revêtement capsidique, comment de telles particules organiques peuvent-elles se retrouver dans l'air, dans l'eau, dans les sols et sur les objets ? On a vu que leur pénétration dans une cellule pouvait suffire mais est nécessaire pour recréer les conditions de leur activité.

La vie sur Terre ne se limite pas aux plantes, animaux, champignons et aux quelques protistes répertoriés. Des protistes n'ayant les caractères ni de plantes, ni d'animaux ou de champignons peuplent de manière invisible les sols, les eaux, les airs et quasiment tous les objets terrestres (tels les joints de lave-vaisselle ou un volet roulant, ...) et forment la matière noire de la vie, soit probablement plus de 75 % de la biomasse, dont on commence seulement à prendre conscience du rôle dans les grands cycles de la matière (cycle du carbone, de l'azote, ...) et l'équilibre des différents écosystèmes [10].

La métagénomique, c'est-à-dire l'analyse de l'ensemble des acides nucléiques présents dans un milieu donné sans étape de culture, est inaugurée en 1987 par Pace et al. [11] qui proposent de cloner directement les gènes 5S et 16S des ARN ribosomiaux à partir d'échantillons prélevés dans l'environnement (sols, eaux, ...). Cette nouvelle approche moléculaire de l'infiniment petit du domaine de l'invisible, même en microscopie électronique, conduit à suspecter que les connaissances humaines sur le vivant s'arrêteraient à seulement 1 % des micro-organismes. Et dans ces microbes, il y aurait énormément de virus, dont beaucoup de virus commensaux humains retrouvés dans les fèces (« virome fécal »), sur la peau ou dans les poumons [12]. L'identification de virus inconnus est cependant difficile avec cette méthode car il ne semble pas exister de séquences universellement conservées chez les virus et parce qu'il faut par ailleurs être capable d'assembler de novo de longs « contigs » (blocs de séquences continues d'acides nucléiques dont les extrémités chevauchantes permettent leur assemblage) au sein d'échantillons biologiques complexes.

Autre fait important, l'identification avec cette méthode des virus pathogènes se révèle beaucoup plus facile dans les maladies aiguës que chroniques. À ce jour, cette méthode n'a effectivement permis d'identifier que le seul polyomavirus oncogène humain, le virus de Merkel [13]. Ce virus semble présent à la surface de la peau chez 70 % des individus, mais seules une à trois personnes sur un million développent chaque année une tumeur de Merkel cancéreuse, souvent dans un contexte d'immunodépression. Par contre, l'identification du SARS-CoV-2 ne s'est pas fait attendre dès le début de l'épidémie de Covid-19, et les virus ne semblent connus que par les maladies infectieuses qu'ils engendrent. Celles-ci sont toujours contagieuses.

L'épidémie apparaît ainsi comme un phénomène indispensable à la répllication du virus. Dès lors où la chaîne de transmission est interrompue et que le virus n'est plus transporté d'un organisme vivant à un autre dans lesquels il peut trouver les cellules indispensables à sa répllication, l'épidémie s'éteint et le virus disparaît.

Ainsi, dans la théorie métabolique de l'évolution et la logique fonctionnelle du vivant, les virus pourraient représenter des particules d'acides nucléiques ayant été synthétisées au cours de la vie par d'innombrables espèces, variétés et formes de cellules qui se sont développées sur Terre depuis que l'atome d'azote a été incorporé dans le métabolisme protocellulaire et a débouché sur la synthèse des acides aminés et nucléiques, devenus partenaires pour la vie. Mais la vie s'accomplit par la mort, et l'origine des virus,

de ces fossiles de séquences codantes sans métabolisme cytoplasmique pour les actionner, pourrait se trouver dans les sédiments de la vie passée qui gisent dans les mers, les sols et probablement l'atmosphère et qui quand par hasard rencontrent une cellule compétente en déroutent le métabolisme le temps d'un semblant de résurrection.

## 5. Conclusion

Les virus, particules inertes probablement fossilisées d'acides nucléiques et de protéines, apparaissent comme le support matériel de fonctions biologiques temporairement ressuscitées par une cellule compétente à la suite d'un attachement physico-chimique fortuit. Une épidémie repose sur leur transmission d'un hôte à l'autre et apparaît comme la manifestation clinique de leur répliation passive. La fin d'une épidémie avec disparition du virus pourrait dépendre entièrement de la rapidité de l'interruption totale de la chaîne de transmission entre hôtes.

## Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Morowitz H. *Beginnings of cellular life: metabolism recapitulates biogenesis*. New Haven London: Yale University Press; 1992.
- [2] Lwoff A. The concept of virus. *Microbiology* 1957;17:239–53.
- [3] Jacob F. *Qu'est-ce que la vie ?* In: Université de tous les savoirs – La vie. Paris: Odile Jacob; 2002.
- [4] Baltimore D. Viruses, polymerases, and cancer (Nobel lecture). *Science* 1976;192(4240):632–6.
- [5] Rizzetto M. Hepatitis D: thirty years after. *Journal Hepatol* 2009;50(5):1043–50.
- [6] La Scola B, et al. A giant virus in amoebae. *Science* 2003;299(5615):2033.
- [7] Lander E, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:820–921.
- [8] De Parseval N, Heidmann T. Human endogenous retroviruses: from infectious elements to human genes. *Cytogenet Genome Res* 2005;110(1–4):318–32.
- [9] Roingard P. Détection des virus par microscopie électronique : passé, présent et futur. *Virologie* 2009;13(5):249–58.
- [10] Silar P. Protistes eucaryotes : origine, evolution et biologie des microbes eucaryotes.; 2016 [Vol. 978-2-9555841-0-1; hal-01263138].
- [11] Pace NR, Stahl DA, Lane DJ, Olsen GJ. The analysis of natural microbial populations by ribosomal RNA sequences. In: *Advances in microbial ecology*. Boston, MA: Springer; 1986. p. 1–55.
- [12] Bernardo P, et al. Métagénomique virale et pathologie – Une histoire récente. *Med Sci* 2013;29(5):501–8.
- [13] Feng H, et al. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008;319(5866):1096–100.