

De la génération spontanée à la découverte des bactéries et des virus¹

Jean-Marie Exbrayat

Nous vivons dans un monde envahi par les bactéries et les virus. Les bactéries sont les causes de désagréments parfois très graves ; elles constituent aussi ce que l'on appelait naguère la flore intestinale (aujourd'hui le microbiote) et contribuent alors à notre bonne santé. Elles sont utilisées pour produire des médicaments par biotechnologie ou pour introduire des gènes dans les organismes. Aux côtés des bactéries, les virus peuvent aussi être particulièrement nocifs mais certains contribuent à la vie des organismes. Bref nous savons bien que tous ces microorganismes sont partout même si on ne les voit pas. Pourtant, leur existence n'a été admise que relativement récemment puisque c'est Louis Pasteur qui a, en quelque sorte « officialisé » leur existence vers 1860. Mais comment voyait-on les maladies infectieuses qui représentent une de leurs manifestations les plus marquantes avant leur découverte ? Et comment a-t-on découverts les bactéries et les virus ? C'est ce que nous allons voir maintenant.

Pour raconter cette histoire, nous allons remonter à l'Antiquité, au cours de laquelle des systèmes de compréhension du monde ont été élaborés. Nous verrons d'abord comment la formation des êtres vivants a longtemps été expliquée par la génération spontanée. Puis, comment les êtres humains subiront pendant longtemps des maladies infectieuses sans en comprendre les causes et comment, les techniques d'observation évoluant, ils découvriront les microbes. Cet exposé se limitera volontairement à la science occidentale étant entendu que d'autres civilisations ont élaboré leur propre science indépendamment.

La génération spontanée

Pendant plusieurs siècles, la génération spontanée des organismes à partir de rien ou de l'inerte a été admise pour expliquer l'apparition des êtres vivants, conjointement à la reproduction sexuée.

Les premiers philosophes occidentaux sont les Ioniens, originaires de Milet et d'Ephèse, ports à la croisée de l'Orient et de l'Occident, de l'Asie, de l'Egypte. Autrement dit, les lieux de d'échanges entre les cultures, les idées. Les Ioniens étaient fascinés par les changements du monde, le cycle des saisons, l'alternance des jours et des nuits. C'est de cette époque que date la notion de *Physis*, c'est-à-dire la nature et ses changements. A Milet se rencontrent des savants philosophes tels que Thalès (-640 à -546), Anaximandre (-610 à -547 ou -545), puis Anaximène (-585 à -525), son élève.

En 494 av. J.-C., Milet périclité et ne contribue plus au développement de la culture occidentale. Mais de nouveaux philosophes grecs apparaissent : Pythagore, né à Samos entre 570 et 560 av. J.-C., Alcmeon de Croton (-550 à -470), Héraclite (env. -540 à env. -480), Parménide (-540 à -451), élève de Xénophane de Colophon (vers -570 à -475 environ). Empédocle (485 av. J.-C. à 425 av. J.-C) qui fonde l'école de médecine sicilienne. Pour ce dernier, le feu, l'air, l'eau et la terre sont les quatre éléments réels et matériels qui, sous forme de particules invisibles, constituent tous les corps inertes ou vivants.

Anaxagore (-499 à Clazomènes à -428 à Lampsaque) est un philosophe, astronome et médecin. Pour lui, toute chose tire son origine de la rencontre et de l'union des particules, les *spermata* qui restent invisibles.

¹ Conférence publique donnée au Centre culturel d'Ecully dans le cadre de la Société d'Histoire d'Ecully le 16 mars 2022.

Puis vont venir les atomistes : Démocrite (-450 à -360) et Leucippe (-460 à -470) qui expliquent que « rien ne se produit sans but, tout par cause et nécessité » et que « partout dans l'espace sans fin, il existe une matière primordiale constituée de particules infiniment nombreuses et extrêmement petites. Ces particules se meuvent sans ordre ni direction par agitation autonome. Elles sont indivisibles, on les appelle atomes (*atomoi* : *a* : pas ; *tomein* : fendu). Entre eux, il existe un vide intermédiaire ». Il existe plusieurs types d'atomes.

Nous rencontrons ensuite Hippocrate (-460 à -377), chef des Asklépiades, une confrérie de médecins. Puis Socrate (-469 à -399) dont la méthode de réflexion et déduction deviendra le support de la pratique expérimentale. Platon (-427/428 à -347), disciple de Socrate qui repensera la philosophie et créera l'Académie (*Akademia*), Speusippe (-410 à -339). Voici enfin Aristote, né en -384 à Stagire (Macédoine), mort en -322 à Chalkès (Eulée), philosophe, naturaliste, le premier biologiste expliquant que tout être vivant ou tout objet procède d'une forme immanente, d'un finalisme formateur, l'*entelekia* ou entéléchie, qui est propre à chaque organisme. Il considère aussi que le développement de tout organisme tend vers un but. Il crée le Lycée (*Lúkeion*).

En 450 av. J.-C., Athènes est au sommet de sa culture. En 332 av. J.-C., Alexandrie est fondée au Nord-Est de l'Égypte par Alexandre le Grand (dont Aristote était le précepteur) et dépasse Athènes dans le domaine des sciences. Une bibliothèque est fondée. Pergame se développe également en Asie Mineure. C'en est fait de la prépondérance grecque.

Au cours de cette histoire, qu'en est-il de la génération spontanée ? Parmi les philosophes que nous venons de rencontrer, notons que pour Anaximandre (610-547 av. J.-C.), les premiers animaux étaient protégés par une écorce épineuse qui éclatait sous l'action de la chaleur ce qui permettait leur libération. Empédocle (485-425 av. J.-C.) considérait que la vie était issue d'une boue animée d'un feu intérieur, à l'origine de fragments d'êtres vivants tels que des têtes, des bras, des jambes, des troncs, aussi bien humains qu'animaux qui se rassemblaient au hasard et dont seules les associations harmonieuses étaient capables de vivre. Anaxagore (-499 à -428) et Démocrite (-450 à -360) avaient adopté la panspermie, c'est-à-dire la présence de particules invisibles (les *spermata*) qui étaient à l'origine des organismes vivants qu'ils composaient. Le poète latin Lucrèce (-98 à -55) considérait lui aussi que la vie était apparue au hasard du rassemblement de particules douées d'un mouvement perpétuel et qui formait aussi la terre, l'air et l'eau. La génération spontanée avait non seulement permis l'apparition des tout premiers êtres vivants mais elle coexistait toujours auprès de la reproduction sexuée.

Cette idée de génération spontanée allait persister pendant longtemps. Au XVII^{ème} siècle pourtant, Francesco Redi (1626-1698) qui étudiait les insectes, démontrait par une expérience simple que le fumier et les corps en décomposition n'engendraient pas des vers ou des mouches, mais servaient de nid à ces animaux pour pondre leurs œufs minuscules. Malgré sa démonstration, la théorie de la génération spontanée tenait bon. Redi lui-même admettait d'ailleurs qu'elle restait possible dans certains cas. Les hommes de l'époque n'étaient pas encore prêts à accepter ce changement d'idée qui était bien ancré dans les esprits. A la même époque, Antoon Van Leeuwenhoek (1632-1723) mais aussi Hooke (1635-1670), construisaient les premiers microscopes et découvraient la vie invisible : levures, bactéries, infusoires, mais ils restaient persuadés que de tels êtres microscopiques ne pouvaient se former qu'à partir du milieu dans lequel ils étaient observés.

A la fin du XVIII^{ème} siècle, l'abbé britannique John Turberville Needham (1713-1781), partisan de la génération spontanée et le jésuite italien Lazzaro Spallanzani (1729-1769) qui, au contraire la refusait, effectuèrent des expérimentations pour confirmer leurs thèses. Needham, utilisant un bouillon dans une fiole qui devenait trouble au contact de l'air tenta de stériliser l'ensemble par la chaleur mais il n'y parvint pas. Sa conclusion fût que des « microbes » étaient produits par génération spontanée à partir du bouillon. Spallanzani reprit les mêmes expériences avec plus de rigueur en stérilisant l'air des flacons par la chaleur avant de boucher le flacon (ce que Needham n'avait pas fait). Cette fois, aucun micro-organisme ne se développa et le liquide resta limpide. La pourriture observée par Needham était donc amenée par l'air ambiant. Mais même si les expériences de Spallanzani

montrent que les microbes proviennent de l'air et pas du milieu de culture et sont tués par ébullition, l'idée de la génération spontanée reste à l'époque encore vivace.

Il faut attendre la fin du XIX^{ème} siècle et Louis Pasteur pour mettre un point final à l'ère de la génération spontanée. A cette époque, les questions posées par les fermentations étaient obscures : comment la « pâte lourde » de farine mélangée à l'eau devenait-elle le pain ? Comment le raisin écrasé se transformait-il en vin ? Ces questions préoccupaient depuis longtemps et bien des réponses avaient été données, mais aucune n'était scientifiquement satisfaisante. Les alchimistes du Moyen-Âge pensaient que le levain avait une sorte de vertu de transmutation, et par la suite aucun chimiste n'était parvenu à démontrer la véritable origine des fermentations. La théorie la plus admise était celle du chimiste allemand Justus von Liebig (1803-1873), qui attribuait les fermentations aux matières en décomposition qui servaient de ferment dans le milieu où elles étaient introduites. Pasteur entreprit alors l'étude des fermentations dans une usine produisant du sucre de betterave à Lille et prouva que la fermentation lactique et la fermentation alcoolique étaient dues à la présence de cellules vivantes. Pasteur alors professeur et administrateur à l'Ecole Normale Supérieure à Paris terminait ses travaux sur les fermentations entre 1857 et 1859 dans son laboratoire situé dans le grenier de l'institution. Il montrait ainsi que pour certains organismes, l'oxygène était funeste et non bénéfique.

Il observait au microscope des cellules de levures qui se comportaient comme des êtres vivants et il se demandait d'où elles venaient. Est-ce qu'elles naissaient spontanément de la matière en décomposition ou bien est-ce qu'elles étaient produites par des germes (des cellules germinales) ? C'était une fois de plus la question de la génération spontanée qu'il s'agissait de résoudre. Pasteur ne croyait pas à la génération spontanée, mais il fallait le démontrer. Il commence alors ses travaux en 1859 et pendant quatre années, il expérimente et finit par prouver la réalité des germes et des spores dans l'atmosphère. Il déclarait que les germes étaient inégalement répartis dans l'atmosphère et que l'air des hauts sommets n'en contenait pas ou peu. A la même époque, à Rouen, Pouchet (1707-1788), professeur rattaché au Musée d'Histoire Naturelle local, considérait que l'air, par sa seule vertu, pouvait déterminer des générations spontanées dans tous les endroits.

Pasteur, contesté malgré des expériences rigoureuses, résolut d'entreprendre une campagne scientifique. Avec 73 ballons, il partit en septembre 1860 pour les Alpes. Il fit des prises d'air dans différents lieux, des villes à la Mer de Glace. Loin des agglomérations, l'air contenait peu de germes et de spores. Sur 20 ballons ouverts en haute montagne, 19 restèrent stériles. En agglomération, une douzaine seulement restait stérile. Pouchet, de son côté, faisait la même expérience moins rigoureusement et obtenait des résultats différents, contestant Louis Pasteur. Nous sommes dans le même cas de figure que l'opposition de Spallanzani et de Needham.

Finalement, dans le cadre de l'Académie des Sciences, Pasteur présentait une expérience publique en 1862. Pour cela, il remplit un ballon de milieu nutritif, puis il étira le goulot du flacon en col de cygne à la flamme et fit chauffer le tout. La vapeur d'eau s'échappa et forma un bouchon dans le col de cygne. Le liquide restait limpide. Dès que le col fût cassé, le liquide devint trouble, rempli de micro-organismes visibles au microscope. A ce moment, la présence de microbes invisibles dans l'air, c'est-à-dire de microbes qui n'étaient pas produits par génération spontanée dans le milieu nutritif, fût enfin admise. Il est à souligner que cette expérience intervint seulement trois ans après que Pouchet ait publié un traité de 700 pages sur les preuves de la génération spontanée.

Il aura donc fallu plus de 150 ans, entre Spallanzani et Pasteur, pour que le paradigme de la génération spontanée, vieux depuis plus de deux millénaires, soit définitivement rayé des théories scientifiques. Voyons maintenant la découverte des cellules bactériennes. Mais pour cela, il faut revenir à l'invention du microscope puis à la théorie cellulaire, c'est-à-dire qu'il faut considérer un premier laps de temps qui va de 1660 à 1839 environ, donc qui dure 180 ans, presque deux siècles.

La théorie cellulaire

Déjà, en 1662, Hooke, avec un microscope rudimentaire, observait des fragments minces de liège et apercevait des cavités limitées par une paroi. Il a alors considéré qu'il s'agissait de petites unités structurelles et il les nomma « cellules », par assimilation aux rayons de miel. A la même époque, Antoon Van Leeuwenhoek, en 1664, faisait indépendamment la même constatation que Hooke. Il examinait du liège, des spermatozoïdes et des micro-organismes (des vers, comme on disait à l'époque) recueillis dans de l'eau de pluie. Quelques années plus tard, en 1671, Malpighi (1628-1694) et Grew (1641-1712) publiaient séparément mais simultanément des travaux sur l'anatomie microscopique des plantes.

En 1839, le botaniste Schleiden et le zoologiste embryologiste Schwann tous deux Allemands au cours de rencontres à l'Université catholique de Louvain en Belgique, seront les premiers à formuler la théorie cellulaire qui uniformisera la matière vivante, qu'elle soit animale ou végétale. Ils ont en effet examiné ensemble au microscope des plantes et des animaux et ils ont montré l'existence de cellules contenant un noyau particulièrement bien mis en évidence par les techniques utilisées pour la microscopie. Le premier fait, exprimé par la théorie cellulaire, était établi et s'énonçait ainsi : « tout être vivant est constitué de cellules ». Presque 20 ans après, en 1858, Virchow, un professeur de médecine anatomo-pathologiste, également allemand, formulait que « toute cellule est issue d'une autre cellule » ou « *omnis cellula ex cellula* » en étendant ce concept aux tissus malades et considérant que les pathologies cancéreuses naissent à partir d'une seule cellule. Le deuxième fait de la théorie cellulaire était maintenant établi. Les cellules eucaryotes, c'est-à-dire pourvues d'un noyau, vésicule qui s'avèrera contenir les gènes portés par l'ADN étaient décrites. Mais les bactéries n'étaient pas encore découvertes ou plutôt, elles avaient été observées déjà par Van Leeuwenhoek mais on ne savait pas ce que c'était.

La découverte des bactéries

La découverte des cellules bactériennes ou procaryotes, c'est-à-dire dépourvues d'un noyau (mais dont l'ADN est libre dans le cytoplasme), est liée à l'existence des maladies infectieuses. On suppose que, dès l'âge des cavernes, l'homme préhistorique a adopté une alimentation carnée, ce qui a eu des répercussions sur sa stature et sa force. Mais le revers de la médaille a été la transmission des infections parasitaires, bactériennes et virales de l'animal à l'homme. C'est ainsi que les premiers cas d'encéphalites sont observés très tôt. Des signes de pathologies ont été mis en évidence sur des restes humains. Les études paléanthropologiques laissent penser que les premières maladies infectieuses sont apparues il y a environ 10 000 ans av. J.C., au Néolithique, au moment où commençait l'agriculture notamment en Egypte et en Mésopotamie. Les infections étaient transmises par les insectes dans les eaux d'irrigation et le fumier utilisé comme engrais. La domestication des animaux conduisit également à l'infection des êtres humains par les micro-organismes animaux qui franchissaient les barrières d'espèce. La variole (due à un virus) est par exemple corrélée à la domestication du chameau. En Inde, le buffle véhiculait certainement la lèpre due à une bactérie ; la tuberculose, due également à une bactérie, proviendrait des bovins nouvellement domestiqués. Bien d'autres exemples pourraient être donnés.

De nombreuses épidémies bactériennes sont décrites dans la Bible et signalées tout au long de l'histoire : la peste d'Athènes (431-424 av. J.C.) qui emporta notamment Périclès, la peste antonine de Mésopotamie (164) décimant les armées romaines puis atteignant Rome en 166 et persistant jusqu'en 180, emportant l'empereur Marc-Aurèle lui-même. Cette épidémie de peste de 164 à 189 est appelée la « peste de Galien » et correspond à la première description rigoureuse d'épidémie de peste. Diverses épidémies seront recensées, notamment au cours des nombreuses guerres, croisades et autres, accentuées par le manque d'hygiène et la décomposition des cadavres qui contaminent le sol et l'eau.

Des épidémies de peste noire ravagent périodiquement les populations du Moyen-Age. La peste est causée par le bacille *Yersinia pestis* et transmise par les puces qui s'installent sur des animaux tels que les rats. D'autres maladies d'origine bactérienne sont également périodiquement

signalées telles que la syphilis ramenée des Caraïbes par les marins de Christophe Colomb, maladie due à la bactérie *Treponema spiralis* qui sévira longtemps. Ou encore le typhus dû à la bactérie *Rickettsia prowazekii* et transmis à l'homme par le pou, la dysenterie dont certaines formes sont dues à des bactéries du genre *Shigella* (d'autres sont dues à un protozoaire, *Entamoeba*), la typhoïde, due à *Salmonella typhi*, le choléra avec *Vibrio cholerae*, le botulisme et *Clostridium botulinum*, et d'autres encore. La lèpre, déjà signalée dans la Bible et dont la description date de 600 ans av. J.-C., représente aussi un véritable fléau omniprésent jusqu'au XVI^{ème} siècle où elle décline corrélativement à la montée de la tuberculose.

Pendant longtemps, les causes de ces maladies étaient inconnues et souvent considérées comme un châtement du ciel. Les responsables en étaient les miasmes, une vapeur ou un brouillard toxique rempli de particules issues de la matière décomposée. Les malades étaient isolés dans des maladreries ou léproseries ou des lazarets. La découverte des bactéries est fortement liée à la génération spontanée. Nous avons vu précédemment que Lazzaro Spallanzani (1729-1799) avait réalisé une expérience pour nier la génération spontanée. Cette expérience est le point de départ de l'observation de nombreux micro-organismes alors que se développe le microscope consécutivement aux observations d'Antoon Van Leeuwenhoek qui datent depuis déjà presque un siècle. Déjà, en 1658, le jésuite allemand Athanasius Kircher (1602-1680) observait « une innombrable éclosion de vers imperceptibles à l'œil nu » dans le sang de malades de la peste et, en 1680, Van Leeuwenhoek observait des bactéries dans le tartre dentaire ainsi que des levures de bière, ce qui fait de lui l'un des premiers descripteurs des micro-organismes.

Depuis longtemps, il avait été observé qu'une personne qui survivait à la variole était épargnée lors des épidémies suivantes. A partir de cette constatation, des méthodes empiriques d'inoculation (variolisation) pour protéger de la variole étaient pratiquées depuis plusieurs siècles en Afrique et en Asie, notamment en Chine où la personne à immuniser était mise au contact du pus d'un patient atteint de variole. Cette pratique s'est ensuite diffusée le long de la route de la soie dès le XVI^{ème} siècle. Au début du XVIII^{ème} siècle, Lady Mary Wortley Montagu qui avait été guérie de la variole accompagnait son mari Sir Edward Montagu, nommé ambassadeur auprès de l'Empire ottoman et elle découvre la variolisation. Elle fait inoculer son fils avec succès. À son retour à Londres où sévissait une épidémie de variole, elle fait aussi varioliser sa fille de 3 ans. Lady Montagu joua ainsi un rôle important dans la lutte contre la variole et le développement de la vaccination mais elle rencontra beaucoup de résistance de la part des autorités médicales car à l'époque, il s'agissait d'un traitement populaire.

En 1760, le Français Daniel Bernoulli (1700-1782), médecin, physicien et mathématicien, démontre que la généralisation de cette pratique permettrait de gagner un peu plus de trois ans d'espérance de vie à la naissance. La pratique de l'inoculation de la variole a suscité de nombreux débats en France et ailleurs.

Entre 1770 et 1791, la possibilité d'immuniser les personnes contre la variole en leur inoculant la vaccine présente sur les pis de la vache a été testée plusieurs fois (mais pas par des médecins). En 1798, le médecin britannique Edward Jenner (1749-1823) montre de manière scientifique qu'une injection de vaccine protège les personnes contre la variole humaine. En 1796, il inocule James Phipps, âgé de 8 ans, du pus prélevé sur la main d'une fermière infectée par la vaccine. Trois mois plus tard, il inocule la variole à l'enfant, qui s'est révélé immunisé. Cette pratique s'est ensuite répandue progressivement dans toute l'Europe. Le mot vaccination vient du nom de la variole des vaches, la vaccine.

Un peu plus tard, dans la première moitié du XIX^{ème} siècle (années 1830), Ignace Semmelweis, obstétricien hongrois impose le lavage à l'eau de Javel des mains des sage-femmes et étudiants et il fait ainsi diminuer la mortalité des nouvelles accouchées qui passe de 27% à 0,23%. L'antisepsie était découverte. Just Lucas-Champonnière, auteur du *manuel de chirurgie antiseptique* (1875) introduit l'antisepsie en France.

A la même époque Agostino Bassi, en 1836, découvre qu'une maladie du ver à soie est due à un champignon et qu'elle est contagieuse. Il étend ses conclusions en 1844 à la rougeole, la syphilis, la peste, la variole qu'il attribue à des « parasites vivants ». Casimir Davaine (1812-1882) montre que la maladie du charbon (ainsi nommée car elle se manifeste par des lésions cutanées avec des escarres noirâtres) chez le mouton est dû à une bactérie mais il est controversé. C'est Robert Koch (1843-1910) qui montre que le bacille du charbon forme des spores résistantes capables de survivre dans le sol et d'infecter d'autres animaux. Koch est le fondateur de la microbiologie et les méthodes de culture qu'il a mises au point sont toujours utilisées.

En France, Louis Pasteur représente la microbiologie. Nous avons vu précédemment ses travaux qui ont infirmé la génération spontanée. Au cours de sa carrière, Pasteur a été plusieurs fois commis par le gouvernement pour régler des problèmes d'ordre public. Après ses études sur les fermentations, il s'est intéressé au vin, puis à la fabrication du vinaigre et découvre *Mycoderma aceti*, le micro-organisme qui permettait la fabrication du vinaigre ; il découvrait également que ce micro-organisme pouvait être malade et affecter la qualité du vinaigre.

A partir de 1871, Pasteur s'intéressait aux bières qui avaient souvent mauvais goût. L'examen au microscope des moûts, des levures et des bières lui permit de découvrir les micro-organismes qui infectaient les cuves des brasseries. Il travaillait dans plusieurs brasseries et mettait au point un procédé pour éviter que la bière ne soit infectée. Il pensait aussi que de tels êtres vivants pouvaient être responsables des maladies contagieuses.

Au XIX^{ème} siècle, un fléau ravageait le midi de la France, une maladie qui affectait les vers à soie. L'Etat français avait alors demandé en 1865 à Pasteur d'étudier la pébrine du ver à soie, ce qui l'amena à étudier d'autres maladies contagieuses et à découvrir plusieurs microbes responsables de maladies (furoncles, fièvre puerpérale, choléra des poules, par exemple). Il découvrit alors que l'injection d'une préparation vieillie atténuée de microbe protégeait les animaux contre l'infection. Il appela cela la vaccination en hommage à Edward Jenner.

En 1881, Louis Pasteur s'attaquait à la maladie du charbon, suivant en cela les travaux de Casimir Davaine. Il injectait alors le charbon à 48 moutons dont la moitié avait reçu au préalable une préparation atténuée de charbon. Deux jours après, 22 moutons non vaccinés étaient morts, deux agonisaient et les 24 vaccinés restaient vivants. La vaccination des animaux était alors introduite, sous l'œil cependant méfiant de certains.

Pasteur s'attaquait aussi à la rage dès 1880. A cette époque, le chien enragé était la terreur des campagnes. Pasteur découvrit ainsi le microbe rabique contenu dans la salive d'un enfant de 5 ans. Puis il injecta des extraits de moelles épinières de chiens enragés à des lapins et des chiens, inoculant ainsi la rage à ces animaux, ce qui lui permit de montrer que l'infection atteignait les centres nerveux. Il parvint à atténuer le microorganisme qui devenaient peu ou pas virulent tout en permettant la vaccination. Enfin, le 6 juillet 1885, Pasteur vaccina Joseph Meister, jeune berger alsacien mordu par un chien enragé et il va le sauver. Cependant il s'avèrera que l'agent de la rage n'est pas une bactérie mais un virus.

L'Institut Pasteur est créé en 1888 pour étudier la biologie des micro-organismes, les maladies dont ils sont responsables et pour mettre au point et diffuser les vaccins. L'un des élèves de Louis Pasteur et de son collaborateur Emile Roux (1853-1933), Marcel Mérieux (1870-1937), crée à Lyon en 1897 l'Institut Biologique Mérieux qui deviendra l'Institut Mérieux.

Par la suite, des vaccins seront mis au point, souvent après de longues et difficiles études, comme le BCG (vaccin bilié de Calmette et Guérin, pour prévenir la tuberculose) à partir de 1924. Mais ceci est un autre sujet.

Finalement, la découverte des bactéries a demandé un long cheminement, un bouleversement des idées et concepts. Le terme « bactérie » apparaît pour la première fois en 1828 dans les travaux du microbiologiste allemand Christian Gottfried Ehrenberg (bactérie veut dire bâtonnet en Grec). Afin d'observer les bactéries, il a fallu les isoler en les cultivant sur des milieux spécifiques. Des

colorations ont été mise au point notamment par Hans Christian Gram, bactériologiste danois en 1884, permettant la mise en évidence des propriétés de la paroi bactérienne. A partir de 1950, les premières observations au microscope électronique ont permis de comprendre la structure de ces organismes. *Helicobacter*, par exemple, a été observée dès 1958 au microscope électronique. Comment se présente une bactérie ? Il s'agit d'une petite cellule de forme variable (sphère, bâtonnet, en spirale, en grain de café...) mesurant entre 0,5 et 15 µm, limitée par une membrane souvent doublée d'une paroi, véritable exosquelette résistant qui protège le microorganisme. Certains Procaryotes, tels les mycoplasmes, sont dépourvus de paroi. Leur ADN est représenté par une structure filamenteuse qui s'accroche sur la membrane cellulaire.

La métagénomique

Chaque organisme héberge dans son intestin un écosystème composé par exemple chez l'être humain, de 10 000 milliards de bactéries, dix fois plus que le nombre de cellules de notre corps. Ces bactéries constituent le « métagénome » intestinal humain, ce que l'on appelait naguère la flore intestinale. Formé durant l'accouchement, à partir de la flore maternelle, la masse totale de ces bactéries peut atteindre deux kilogrammes. Ces microorganismes contribuent à la conversion des aliments en nutriments et en énergie, à la synthèse de vitamines, ils participent à la maturation du système immunitaire. Ils sont impliqués dans plusieurs pathologies non digestives, dont certaines en lien avec le fonctionnement cérébral. De même le cerveau peut également avoir un impact sur le microbiote intestinal.

Les bactéries sont aujourd'hui utilisées par les biotechnologies pour produire des médicaments, par exemple. En recherche, elles sont impliquées dans le transfert de gènes.

La découverte des virus

A l'interface des mondes inerte et vivant, les virus sont d'abord connus comme responsables de maladies graves et d'épidémies. La fièvre jaune, par exemple, est due à un virus transmis par un moustique, notamment dans les Caraïbes et à Haïti, la variole est due à *Orthopoxvirus*, famille des Poxviridae, sans oublier la grippe qui, bien que parfois considérée comme banale, a été une des principales causes de la mortalité au cours des siècles. Depuis 1510, il y a eu plus de 30 pandémies, c'est-à-dire de grandes épidémies qui envahissent le monde entier. Rappelons-nous de la grippe espagnole en 1918, de la grippe asiatique de 1957, de la grippe de Hong-Kong en 1968 et de la grippe dite aviaire A/H1N1 de 2009. N'oublions pas non plus la rage, ni le poliovirus qui existe depuis plusieurs millénaires et qui a sévit de manière visible en Europe entre 1880 et les années 1950, période à laquelle un vaccin a été mis au point mais qui continue à sévir dans certains pays asiatiques et africains, ni le HIV, responsable du SIDA, une maladie très grave apparue dans le monde vers 1980, le SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère), le SRAS Cov-2 apparu en 2019 et dont nous ne sommes toujours pas débarrassés.

Les virus ne sont pas tous mortels. Ils ne sont pas non plus réservés aux animaux. Il en existe qui s'attaquent aux végétaux, tels que le virus de la mosaïque du tabac, ou aux bactéries, comme les bactériophages (phage T3 par exemple) et parfois même à d'autres virus. La découverte des virus date de la fin du XIX^{ème} siècle et elle est due aux travaux d'Ivanovsky (1892) et de Beijerinck (1898) qui donnera le nom de « virus » à ce nouvel agent infectieux.

Le Russe Ivanovsky (1864-1920) travaillait sur une maladie, la mosaïque du tabac qui affecte ce végétal et, déjà en 1892, il démontrait qu'un extrait de feuille malade restait infectieux après filtration à travers un filtre de Chamberland qui, normalement, retient les bactéries. C'est ainsi qu'il découvre les « agents pathogènes infiltrants ». Guère après, le Hollandais Beijerinck (1851-1931), en 1898, fait diffuser l'agent dans un gel d'agar en montrant qu'il s'agit d'un agent soluble (*contagium vivum fluidum*) et non immobile et fixe (*contagium fixum*), comme les bactéries. Par la suite, d'autres

virus sont découverts. Leur étude est cependant difficile : il faut les cultiver sur des cellules-hôtes ou des œufs embryonnés et, comme nombre d'entre eux sont extrêmement virulents, des précautions sérieuses voire sévères doivent être prises.

Dès 1950, l'avènement de la microscopie électronique va permettre de comprendre leur structure, de les mettre en évidence dans les tissus infectés. Comment se présente un virus ? Il s'agit d'une vésicule de forme variable limitée par une enveloppe protéique à l'intérieur de laquelle se trouve un gène constitué d'ADN ou d'ARN. Le virus est un parasite obligatoire qui a besoin d'une cellule-hôte pour se multiplier. Lors de l'infection, il s'accroche à la cellule-hôte, pénètre à l'intérieur où il est complètement démonté. L'acide nucléique ainsi libéré va se combiner avec celui de la cellule soit directement s'il s'agit d'un virus à ADN, soit de différentes manières s'il s'agit d'un virus à ARN. Lorsque la cellule-hôte synthétise ses propres molécules, elle synthétise aussi les molécules du virus qui vont ensuite s'assembler pour donner de nouveaux virions (c'est ainsi que l'on nomme les particules de virus).

La découverte des virus géants au début du deuxième millénaire laisse penser que les virus pourraient être proches de certaines bactéries dépourvues d'enveloppe. En 2003, Didier Raoult identifie les *Mimivirus* à partir d'une culture de flore microbienne provenant des circuits d'eau d'un hôpital. Ces virus possèdent à la fois des caractéristiques de virus classiques et des caractéristiques inconnues chez ces derniers. Depuis le début des années 2010, la fonte du pergélisol sibérien, conséquence du changement climatique, a permis la libération d'autres virus parasitant des amibes, tels que *Pandora virus*, *Mollivirus* ou encore *Pithovirus* tous caractérisés par la présence d'espèces moléculaires et même d'inclusions rappelant ce que l'on connaît chez les bactéries.

Quelques mots sur le virus de la COVID-19 (COVID : Corona Virus Disease-19 ou maladie du coronavirus 19 (pour 2019)). Le virus apparaît le 16 novembre 2019 à Wuhan, en Chine centrale, avant de se propager dans le monde entier. L'OMS prononce l'état d'urgence internationale le 30 janvier 2020. Le 11 mars 2020, l'épidémie est déclarée pandémie, de nombreux pays décident des mesures de confinement, décisions qui ont des conséquences économiques, sociales, psychologiques et environnementales.

Le SARS-CoV-2 est un coronavirus sphérique couvert de spicules qui sont des protéines. Ses gènes sont constitués d'ARN. Il se multiplie avant les premiers symptômes. On le trouve surtout dans les voies respiratoires, mais aussi dans le sang des patients. Les cas asymptomatiques sont nombreux.

Ce virus aurait un ancêtre commun avec d'autres coronavirus et son génome est identique à 96% à celui d'un coronavirus de chauve-souris. D'où l'hypothèse qu'il aurait été transmis de la chauve-souris à l'humain après une adaptation chez un hôte intermédiaire, peut-être un pangolin vendu sur le marché. En février 2020, l'Université d'agriculture de Chine du Sud identifie des similitudes entre sa séquence génomique et celle de coronavirus de pangolin mais ceci est réfutée par de nombreux scientifiques car d'autres virus de chauves-souris sont plus proches du SARS-CoV-2 humain. Or les chauves-souris ne sont pas vendues sur le marché. En octobre 2020 est émise l'hypothèse que le virus soit issu de manipulations génétiques et sorti d'un laboratoire. La recherche est mobilisée. Des vaccins sont développés et des campagnes de vaccinations sont mises en place par les gouvernements. A partir de novembre 2021, deux traitements par anticorps monoclonaux administrés dès le début de l'infection sont disponibles.

Par ailleurs, les virus ont certainement joué des rôles importants au cours de l'évolution des organismes. Ils pourraient être à l'origine de la reproduction vivipare. Au cours de la vie intra-utérine, l'embryon se développe dans une cavité, la cavité amniotique ou poche des eaux. Pour assurer les échanges avec la mère, le placenta se développe. Ce placenta est un organe constitué de tissus embryonnaires et de tissus maternels. Il comporte une structure en éponge appelée syncytiotrophoblaste, creusée de cavités qui reçoit le sang maternel. Des analyses génomiques de cette structure ont montré la présence de protéines, que l'on a appelées syncytines dont la structure moléculaire est proche de celle des virus à ARN. L'hypothèse qui en découle est qu'à un moment de

l'évolution biologique, la présence de virus chez des ancêtres de mammifères aurait favorisé le développement intra-utérin de leurs embryons et serait ainsi à l'origine de la viviparie.

Il a également été démontré que les virus assuraient le transfert de gènes d'un chromosome à l'autre, ce qui a été mis en application en biologie moléculaire.

Conclusions

Cet exposé a tenté de montrer comment avaient été découvertes les bactéries et les virus. Nous avons pu voir que ces découvertes étaient le résultat d'une longue histoire au cours de laquelle tout commence par le besoin qu'éprouve l'être humain de comprendre son environnement, en cherchant des explications avec les moyens mis à sa disposition, selon les époques, réfléchissant, développant des théories, cherchant aussi des moyens de se protéger, d'utiliser les ressources de la nature. C'est ainsi que, de l'Antiquité jusqu'à la fin du XIX^{ème} siècle, la génération spontanée a expliqué la présence de petits organismes allant des asticots aux microbes. Cette évolution des idées, accompagnée de la mise au point de nouveaux instruments d'observation et d'expérimentation a eu comme répercussions la découverte et la description des éléments qui constituent le vivant, la découverte concrète des microorganismes et, en conséquence, ce qui a juste été évoqué ici, le développement de moyens pour comprendre puis combattre les maladies infectieuses quelle que soit leur origine, de découvrir également le système immunitaire. Cette évolution a également permis de découvrir de nouvelles formes bactériennes et virales, de les positionner par rapport aux autres organismes. Elle a permis de mettre au point des méthodes pour les utiliser comme productrices de molécules, notamment en médecine, ou comme vecteur de gènes dans les travaux de recherche médicale ou agronomique.

Mais si de nombreuses connaissances ont été acquises au cours des siècles, il reste encore beaucoup à découvrir.

Bibliographie

- de Wit, H. C. D. 1992. *Histoire du développement de la biologie, vol. I*. Presses polytechniques et universitaires romandes.
- de Wit, H. C. D. 1993. *Histoire du développement de la biologie, vol. II*. Lausanne : Presses polytechniques et universitaires romandes.
- de Wit, H. C. D. 1994. *Histoire du développement de la biologie, vol. III*. Presses polytechniques et universitaires romandes.
- Exbrayat, J.-M. 2018. *Quelques aspects de l'histoire des sciences du vivant*. IIEE, Vrin.
- Frenay, J., Renaud, F. 2009. *La guerre des microbes*. Ed. ESKA.
- Gorny, P. 1991. *L'aventure de la médecine*. J.C. Lattès.
- Laget, P.-L., Laroche, C., Duhau, I. 2016. L'hôpital en France du Moyen-Âge à nos jours – histoire et architecture. *Cahiers du Patrimoine*, 116. Ed. Lieux-dits.
- Louis, T. 2020. *La folle histoire des virus*. Humenscience.