



Les virus apprennent-ils ?

Le couplage hôtes-pathogènes comme système complexe apprenant

Hugues PETITJEAN

Directeur scientifique
BenePhyt, Strasbourg

<hugues.petitjean@benephyt.fr>

Patrick SCHMOLL

Directeur scientifique
PSInstitut, Strasbourg

Résumé

Dans leur diversité, les pandémies virales présentent des formes comparables, d'où l'on déduit une sorte de destin habituel de ces pathogènes. On sait qu'ils procèdent par vagues, présentent des mutations, des variances, et finissent souvent par devenir endémiques dans des formes qui n'exterminent pas la population de leurs hôtes. Parfois ils s'intègrent même à l'organisme hôte et, à la manière d'un symbiote, contribuent à son fonctionnement, comme c'est le cas de certains bactériophages. Un tel comportement suggère une forme d'adaptation. L'article propose que les différentes étapes de la progression d'un virus (son extension, le nombre d'hôtes contaminés et décédés, ses mutations) pourraient constituer une information, et faire retour sur le comportement de ce dernier. Il y aurait alors possibilité de boucles de rétroaction comme dans de nombreux systèmes, et en ce sens, apprentissage. Les auteurs donnent dans un premier temps différents exemples de systèmes biologiques apprenants qui permettent de soutenir l'idée que des processus comparables sont en jeu dans le cas de certains virus. Ils développent ensuite l'hypothèse selon laquelle un collectif associant le virus et ses hôtes pourrait se comporter comme un système apprenant à mémoire distribuée et s'adapterait par apprentissage.

Abstract

In their diversity, viral pandemics present comparable forms, from which we deduce a sort of usual fate of these pathogens. We know that they proceed in waves, present mutations, variances, and often end up becoming endemic in forms that do not exterminate the population of their hosts. Sometimes they even integrate into the host organism and, like a symbiont, contribute to its functioning, as is the case with certain bacteriophages. Such behavior suggests a form of adaptation. The article proposes that the different stages of the progression of a virus (its extension, the number of infected and deceased hosts, its mutations) could constitute information, and provide feedback on the behavior of the latter. There is then a possibility of feedback loops as in many systems, and in this sense, a process of learning. The authors first give different examples of learning biological systems which support the idea that comparable processes are at play in the case of certain viruses. They then develop the hypothesis according to which a collective associating the virus and its hosts could behave like a learning system with distributed memory and would adapt through learning.

Mots-clés

Virus – Dynamique hôte-pathogène – Système apprenant – Intelligence distribuée – Mémoire distribuée

Keywords

Viruses – Host-pathogen Dynamics – Learning System – Swarm Intelligence – Distributed Memory

POSITION DE LA QUESTION

La pandémie de CoViD-19 a révélé l'enchevêtrement complexe aussi bien de ses causes que des effets des contre-mesures qui lui ont été opposées (mesures sanitaires, puis production de vaccins). Les multiples aspects de la crise provoquée par cette pandémie intéressent des niveaux d'analyse très divers et pourtant imbriqués : écologiques, biologiques, médicaux, sociaux, économiques, politiques, psychologiques... qui appellent une modélisation générale pour les intégrer.

Aujourd'hui, la pandémie ne suscite plus autant ses effets médiatisés d'urgence ou de controverse, même à propos des vaccins. Pourtant, ses effets économiques, sociaux et psychologiques, et sur le système de santé, continuent à se faire sentir. Surtout, le problème qu'a révélé la pandémie, laquelle opère de ce fait comme un analyseur, ne se limite pas au coronavirus. Il s'agit de préparer les prochaines pandémies, liées à d'autres agents, viraux ou infectieux, dont on sait qu'ils vont émerger du fait de l'érosion de la biodiversité et des contacts accrus entre écosystèmes jusque-là séparés, ou du fait du réchauffement climatique (fonte du permafrost libérant du méthane mais aussi des microbes et virus nouveaux ou oubliés). Or, dans la méconnaissance de ce que seront ces pathogènes et leurs propriétés spécifiques, il est de moindre intérêt que la modélisation porte sur le coronavirus en tant que tel : l'idée est de modéliser à un niveau d'abstraction assez élevé, à partir des propriétés les plus générales des virus, et de se donner de leur comportement une représentation en quelque sorte « prête à l'emploi », pouvant être affinée dans le cas particulier de tel virus le jour où le cas se présentera.

Trois années de confrontation à la pandémie et de déploiement de réponses différenciées selon les régions et engageant des niveaux d'analyse et de décisions multiples (sanitaire, scientifique au sens large, mais aussi politique, économique, social et psychologique) livrent aujourd'hui des données suffisamment robustes (notamment comparatives) pour permettre une étude rétrospective, dont la visée est donc plus large que le seul diagnostic de la morbidité et de la létalité du coronavirus. Il s'agit de modéliser le mécanisme d'une pandémie en général, en intégrant les effets des réponses qui peuvent lui être opposées.

C'est dans cette perspective essentiellement que la pandémie de CoViD-19 présente un intérêt par son originalité, et c'est en quoi aussi elle constitue un tournant pour la recherche : car c'est la première fois dans l'Histoire que l'ensemble de l'humanité s'informe et se concerta pour y répondre. La modélisation de la pandémie peut dès lors intégrer l'ensemble des facteurs dans un système-monde qui est clos.

Cependant, comment penser un modèle, à la fois suffisamment exhaustif pour tenir compte d'autant de facteurs, et qui tout en même temps présente un niveau d'abstraction suffisamment général pour être transposable à d'autres pandémies ? On serait porté à anticiper qu'un ensemble de facteurs nombreux et interagissant entre eux dans un système complexe concourt à un modèle de diffusion des pathogènes rapidement chaotique, débouchant sur l'extinction totale des hôtes qu'ils infestent.

Or, tel n'est pas le cas : dans leur diversité, les pandémies virales présentent des formes comparables, d'où l'on déduit une sorte de destin habituel de ces pathogènes. On sait qu'ils procèdent par vagues, présentent des mutations, des variances, et finissent souvent par devenir endémiques dans des formes qui n'exterminent pas la population de leurs hôtes. Parfois ils s'intègrent même à l'organisme hôte et, à la manière d'un symbiote, contribuent à son fonctionnement, comme c'est le cas de certains bactériophages. Il y aurait donc une cohérence sous-jacente des pandémies, qui permettrait d'orienter les hypothèses pour simplifier le modèle.

À cet égard, l'un des aspects les plus notables de la pandémie de CoViD-19 a été le phénomène des mutations et variances qui a pu être observé, qui permettait au pathogène de contourner les différentes barrières qui lui étaient opposées (confinement, distanciation physique, etc.). Les scientifiques eux-mêmes ont eu recours à des qualificatifs anthropomorphes pour désigner un virus « vicieux », « rusé », renvoyant surtout à l'idée que celui-ci « s'adaptait » comme s'il poursuivait un but. Mais quel serait ce but ? Aujourd'hui, et presque indépendamment des campagnes de vaccination, le virus s'est installé dans des versions endémiques moins létales, bref, et pour filer la même métaphore, il semble vouloir vivre en symbiose avec l'humain. Ce comportement vérifie la tendance souvent observée des virus, comme ce fut le cas de la grippe.

Parler « d'adaptation » du virus ne soulève habituellement pas de polémique, plusieurs auteurs utilisent le terme pour qualifier la dynamique virale (par exemple Rodriguez 2012, Solé & Elena 2019, etc.). L'on entend par là que les virus sont soumis aux mêmes règles de sélection darwinienne que les espèces vivantes, favorisant certaines mutations au détriment d'autres : le raisonnement est classiquement déterministe, les mutations se font au hasard et la sélection des variants s'impose au virus de l'extérieur de sa dynamique.

Le sujet devient plus délicat si l'on admet que l'adaptation connaît un débouché régulier, ici la tendance du virus à devenir endémique, et que l'on envisage que ce destin opère comme but apparent. La discussion, qui tourne alors autour de la question « le virus apprend-il ? », est contaminée par la controverse sur la téléonomie des conduites des organismes, mais aussi par le flou de ce qu'il faut entendre par « apprendre ».

Nous laisserons ici en suspens la discussion sur la téléonomie du comportement des virus, en rappelant que le caractère éventuellement nécessaire de leur destin n'implique pas pour autant une intentionnalité. Plus intéressante est l'hypothèse que les différentes étapes de la progression d'un virus (son extension, le nombre d'hôtes contaminés et décédés, ses mutations) puissent constituer une information, et faire retour sur le comportement de ce dernier, d'une manière qui reste à déterminer. Il y aurait alors, suivant cette hypothèse, possibilité de boucles de rétroaction comme dans de nombreux systèmes, et en ce sens, apprentissage.

Il est donc nécessaire, pour aller plus avant dans une telle hypothèse, de se départir d'une représentation commune de l'apprentissage, qui est celle de l'être humain apprenant. L'apprentissage a d'abord été étudié chez l'humain, en psychologie, en pédagogie, en sciences de l'éducation, avant d'être considéré comme un processus que l'on pouvait retrouver chez les êtres vivants en général. Mais les approches systémiques permettent d'étendre la modélisation des processus d'apprentissage à tout système capable de stocker et traiter l'information qu'il reçoit de son environnement, pour s'adapter à ce dernier ou agir sur lui. On peut ainsi lever deux types d'objections préalables à une discussion sur cette question « le virus apprend-il ? » :

– d'une part, l'apprentissage ne requiert pas une centralisation de la mémoire et de la décision : certes, les virus ne présentent pas l'équivalent d'un « cerveau », mais certaines plantes ou des organismes simples qui apprennent et s'adaptent n'en ont pas non plus ;

– d'autre part, l'agent viral pris isolément n'est pas suffisamment complexe pour s'adapter, mais le collectif des agents dans son ensemble se présente comme un système susceptible d'une telle capacité, à l'instar d'autres ensembles d'agents simples manifestant un comportement collectif émergent.

Pour aller dans ce sens, nous rappellerons dans un premier temps différents exemples de systèmes biologiques apprenants qui permettent de soutenir l'hypothèse que des processus comparables sont en jeu dans le cas de certains virus. Nous exposerons ensuite notre hypothèse, selon laquelle un collectif associant le virus et ses hôtes pourrait se comporter comme un système apprenant à mémoire distribuée et s'adapterait par apprentissage, ce qui nous amènera pour terminer à discuter de la question que soulève une telle hypothèse : celle du (ou des) site(s) de la mémoire de ce système.

DIVERSES FORMES D'APPRENTISSAGE DANS LES SYSTÈMES BIOLOGIQUES

Le concept d'intelligence distribuée

Le terme d'intelligence distribuée désigne l'apparition de phénomènes cohérents à l'échelle d'une population dont les individus agissent selon des règles simples. Un exemple commun est celui de la formation d'un essaim entre certains insectes volants, ou le vol en nuées (murmurations) des étourneaux. L'interaction entre des comportements individuels simples permet l'émergence d'un comportement collectif organisé, cohérent, dont les règles globales échappent aux individus.

Dans certains cas, le comportement collectif est orienté par une finalité utile à la survie de l'ensemble : la collecte d'une ressource, la défense contre un prédateur. On observe alors un renforcement adapté de la cohérence du comportement collectif, alors que ce dernier n'est, ni inscrit dans l'individu, ni commandé par une intelligence centrale ou par un processus de décision collective. C'est parmi les colonies d'insectes sociaux comme les fourmis

et les abeilles que ces processus sont les plus référencés (pour une revue de la littérature, voir Baluška & Levin 2016). Dans le cas des fourmis, par exemple, chaque fourmi a individuellement une capacité de mémorisation limitée, mais l'intelligence distribuée du collectif leur permet de stocker des informations dans l'environnement. Lorsqu'une fourmi identifie une source de nourriture, elle rapporte ce qu'elle peut à la fourmilière en laissant sur son chemin une phéromone, marqueur odorant qui incite d'autres fourmis à emprunter le même chemin, à trouver la source de nourriture et à en rapporter à la fourmilière en laissant à leur tour la même phéromone sur le trajet. Il y a donc une boucle de rétroaction positive qui renforce le comportement collectif. Lorsque la source de nourriture s'épuise, le dépôt de phéromone cesse et finit par s'effacer, annulant la rétroaction.

Ce processus illustre une forme d'apprentissage, non pas individuel, mais collectif, mettant en jeu une mémoire également collective, qui ne se constitue pas dans les individus, mais est distribuée physiquement dans l'environnement (ici sous forme de molécules). Le concept de l'intelligence distribuée permet d'introduire l'idée qu'un tel fonctionnement pourrait intéresser le comportement d'une population virale. L'agent simple, le virion, n'est effectivement pas capable de mémoriser, d'apprendre, etc. mais on peut se demander si le collectif que forme l'ensemble de la population d'une espèce de virus n'est pas semblablement capable de développer quelque forme de comportement collectif émergent. D'autant plus que le fonctionnement du virus implique qu'il pénètre un hôte, et de ce fait, parasitant la machinerie de ce dernier pour se répliquer, sollicite l'ensemble du fonctionnement de l'organisme hôte, voire de la population de ces hôtes si elle est elle-même organisée. On peut ainsi supposer que le virus puisse mettre à contribution l'ensemble complexe hôte-pathogène pour sa propre adaptation.

L'exemple des réseaux de gènes

La même idée d'un collectif d'agents très simples capable de comportements adaptatifs s'applique à un domaine très récent, celui des réseaux de gènes, ce qui permet d'aborder plus précisément la question de la mémoire.

Les travaux de Surama & coll. montrent que les réseaux de régulations de gènes (RRG) présentent des processus de mémorisation (Surama & al. 2021). Les RRG pourraient être capables d'un nouveau type de mémoire : les gènes individuellement ne changent pas, mais les réseaux de relations entre eux sont susceptibles de répondre à des stimulations qui les conduisent à modifier l'organisation d'ensemble du réseau. Cela se produit par un changement de dynamique au sein du réseau, la plasticité du réseau tenant alors lieu de mémoire. Ce processus ne s'accompagne pas de changements dans la nature des liens entre les gènes (i.e. l'expression d'un gène induite par un autre gène, ou la répression de cette expression) : c'est leur modulation sous forme de renforcement ou d'inhibition qui implique un processus mémoriel.

Par différence d'avec l'exemple des fourmis, on n'est donc pas en présence d'une mémoire reposant sur un substrat physique (le dépôt de phéromones le long d'un parcours), mais sur des états différents dans la dynamique d'un système. Ce qui introduit l'idée qu'une mémoire peut être un processus dynamique complexe, pas seulement un stock d'éléments déposés en un endroit identifiable.

Pour ces auteurs, cette historicité, codée dans les états dynamiques, serait alors une propriété inhérente de tous réseaux d'information, y compris des réseaux artificiels. Elle serait seulement considérablement enrichie dans le cas des RRG. Cette propriété des réseaux de régulation de gènes présentant ainsi une mémoire et des facultés d'adaptation sans changement majeur de structure ou de topologie présente de nombreuses similitudes avec les processus d'apprentissage, similitudes qui ont été démontrées dans une grande variété de systèmes biologique, par exemple les systèmes neuronaux et a-neuronaux, et pourrait aussi par extension concerner des réseaux d'écosystèmes.

Épigénétique et épidémie

L'épigénétique est la discipline de la biologie qui étudie la nature des mécanismes modifiant de manière réversible, transmissible (lors des divisions cellulaires) et adaptative l'expression des gènes sans modification de la séquence d'ADN. Des stimulations de l'environnement comme le stress ou l'alimentation induisent une modification de l'expression des gènes, donc des phénotypes différents. C'est cette plasticité qui explique que, par exemple, des jumeaux ou des clones soumis à des environnements différents ne sont pas exactement identiques, bien qu'ils

partagent le même génome. L'épigénétique s'intéresse donc au fonctionnement de l'information qui détermine comment tel gène va être utilisé ou non par une cellule.

Contrairement aux mutations qui affectent la séquence d'ADN, les modifications épigénétiques sont réversibles. Mais elles peuvent aussi, du fait des stimulations de l'environnement, laisser des marqueurs sur la séquence d'ADN qui seront maintenus chez l'individu toute sa vie, voire se transmettre à sa descendance. L'épigénétique permet d'expliquer comment des traits peuvent être acquis et éventuellement transmis, ou au contraire être perdus après avoir été hérités. Cette forme d'acquisition et de transmission évoque la possibilité que les gènes aient des « souvenirs » des conditions environnementales passées qui, à leur tour, affectent leur expression bien que les conditions aient changé.

C'est dans ce contexte que McLoed & al. (2021) ont réalisé des travaux de modélisation d'épidémies de rougeole, varicelle et poliomyélite, en considérant l'impact d'un processus épigénétique d'une épidémie à l'autre. Ce processus laisse notamment « en mémoire » le sexe des hôtes précédemment infectés et induit une évolution orientée de la virulence des pathogènes. Ces auteurs démontrent ainsi que les filles infectées par des garçons ou les garçons infectés par des filles sont plus susceptibles de mourir de la rougeole, de la varicelle et de la poliomyélite que les filles infectées par des filles ou les garçons infectés par des garçons. Cette découverte permet d'expliquer des observations cliniques qui n'avaient pu être élucidées sur des taux de mortalité en fonction du sexe et de la chaîne de transmission, et impliquent que les agents pathogènes peuvent être sélectionnés en portant des souvenirs d'environnements passés. On peut alors faire l'hypothèse qu'une telle propriété de mémorisation épigénétique portant sur d'autres informations que celle du sexe de l'hôte, comme par exemple des informations sur le système immunitaire de l'hôte, pourrait être prise en considération pour comprendre l'adaptation d'une dynamique hôtes-pathogènes au cours du temps.

Du système immunitaire aux réseaux immunitaires

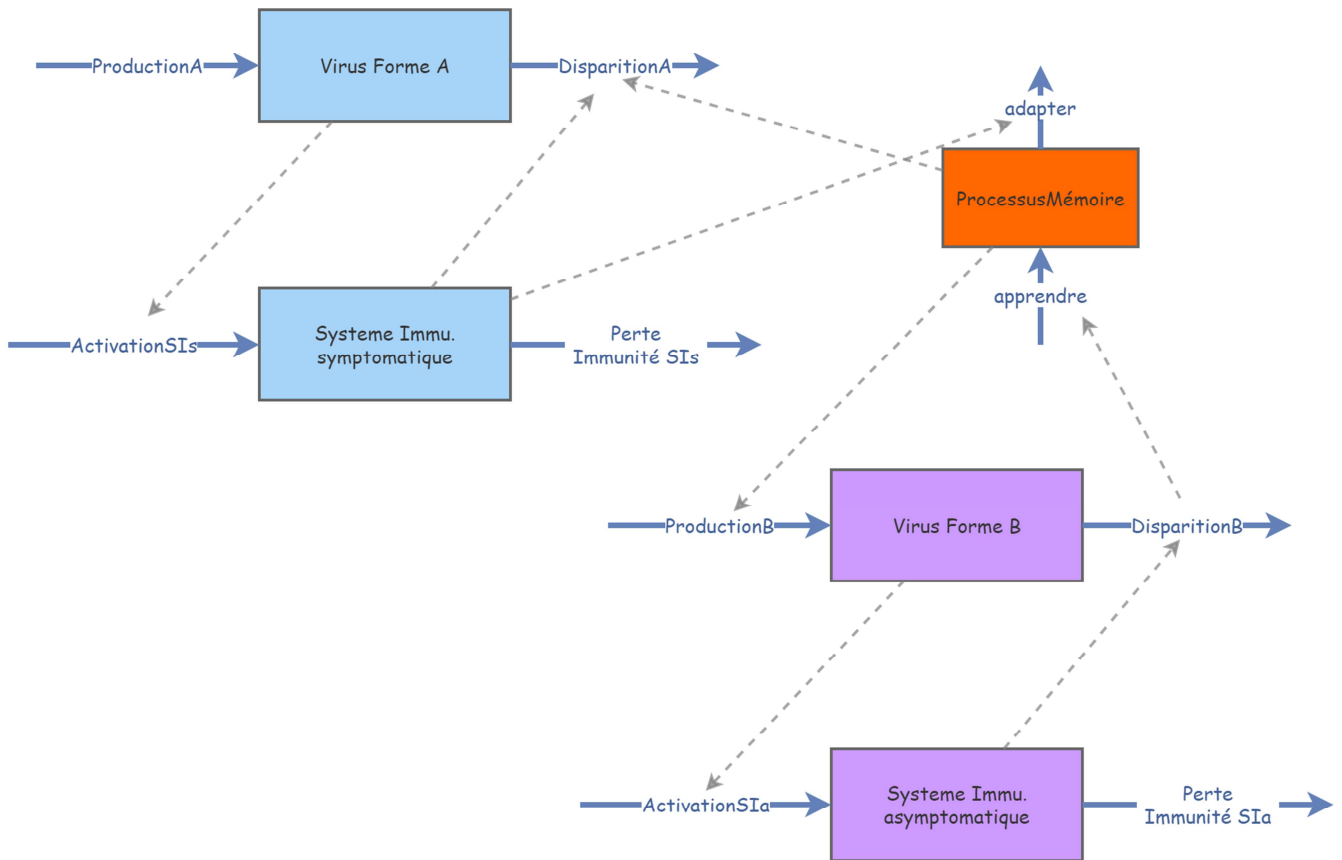
Les propriétés décrites pour les réseaux génétiques peuvent être étendues au système immunitaire.

Francisco Javier Varela (1946-2001) est un neurobiologiste et systémicien qui a proposé de faire évoluer la notion de système immunitaire d'un organisme vers celle d'une coopération de réseaux immunitaires (Varela 1989). Ses travaux sur la « clôture opérationnelle » des sous-systèmes biologiques le poussent à reconsidérer le cadre et les fonctions du système immunitaire. En se basant sur des travaux d'autres chercheurs, il suggère que l'apport des études épidémiologiques tend à infirmer l'idée que la nécessité de résister aux infections exerce une pression sélective, favorisant ainsi l'évolution des gènes induisant des réponses immunitaires anti-infectieuses. Il propose alors d'abandonner le concept de système immunitaire, qui met l'accent sur la défense contre les invasions d'origines externes, et de s'intéresser au mécanisme de reconnaissance des antigènes pour étudier le concept de réseau immunitaire, dont la fonction est de permettre l'adaptation à un retour à la stabilité des signaux internes. C'est donc un réseau qui ne prend pas uniquement en compte le niveau moléculaire et cellulaire de l'organisme, mais intègre les niveaux de l'organisme et de son environnement (Varela 1989). Cette perspective, qui étend les propriétés décrites précédemment sur les réseaux génétiques au système immunitaire, permet de rendre compte de processus de mémoire immunitaire après des infections pour un organisme.

L'intégration de niveaux différents, de la molécule à l'organisme entier, voire à l'environnement, dans la réaction immunitaire à l'agent pathogène permet d'envisager qu'un système complexe associe ces différents niveaux et le pathogène, et les fait évoluer ensemble. Dans le cas d'une population, cela nous invite à penser le système immunitaire comme super-réseau, ou méta-système, dans lequel certains hôtes pourraient constituer un site de mémoire informationnelle important pour le virus, permettant de comprendre l'adaptation au cours du temps du couplage hôte-pathogène en fonction de ce que l'on pourrait considérer comme des mécanismes d'apprentissage.

Signalons que cette approche a donné lieu à une discussion sur les modélisations des épidémies (Petitjean 2022), remettant en question les modèles à compartiments d'individus « sains » et « infectés », dans une dynamique linéaire de passage d'un état à l'autre, au profit de modèles écosystémiques de pression évolutive entre deux systèmes dynamiques (immunitaire et population de virus) basés sur les équations de prédation entre populations de Lotka et Volterra et proposant une dynamique complexe d'adaptations reproduisant des trajectoires épidémiques en vagues (cf également à ce sujet Petitjean, Finck & Schmoll 2024). La figure ci-après donne un exemple d'une modélisation en système dynamique d'un écosystème collectif virus et hôtes symptomatiques et

asymptomatiques tenant compte d'un processus de mémorisation dans le contrôle de la dynamique du système : dans cet exemple, le processus de mémoire est dépendant de la population des asymptomatiques et influence la disparition d'un variant viral responsable de l'augmentation de la population des cas symptomatiques.



L'ÉPIDÉMIE COMME EXPRESSION D'UN SYSTÈME APPRENANT À MÉMOIRE DISTRIBUÉE

Les virus ont établi des relations avec quasiment toutes les structures biologiques sur terre, et cela à tous les niveaux d'organisation, depuis des interactions avec d'autres virus jusqu'aux écosystèmes. Dans la plupart des cas, les collectifs viraux coexistent pacifiquement avec leurs hôtes, mais dans une phase préalable, ils les parasitent et provoquent des maladies et des pandémies, comme c'est le cas du virus VIH du sida ou du coronavirus-2 pour la pandémie CoViD-19. Ces pandémies sont redoutées en raison de leur impact sur la santé de la population humaine, et plus largement sur le fonctionnement des sociétés et leurs économies. Mais, d'un autre côté, on sait que les virus jouent un rôle essentiel dans les dynamiques évolutives de leurs hôtes. Ainsi, il a été démontré qu'ils sont des mécanismes majeurs d'innovation évolutive en œuvrant comme des vecteurs d'information génétique ou alors en étant directement intégrés aux génomes de leurs hôtes. En considérant le collectif virus et ses hôtes dans son environnement, il a été proposé que les dynamiques des épidémies peuvent être analysées comme des systèmes complexes adaptatifs (Solé & Elena 2019). L'état de santé des humains peut lui-même être décrit comme un système complexe adaptatif (Strumberg 2019). Ces deux systèmes, le collectif virus et les organismes humains, sont en interaction, ce qui amène la question suivante : ce couplage associant le virus et ses hôtes peut-il se comporter comme un système apprenant à mémoire distribuée et s'adapter par apprentissage ?

Qu'entendre par « système apprenant » ?

Remarquablement, les pères fondateurs de la systémique se sont intéressés à l'adaptation des systèmes, à la notion d'émergence, mais ne se sont qu'implicitement intéressés à l'apprentissage en tant que tel. L'article dans ce même numéro de Serge Finck et Vivien Braccini (2023) montre que le terme même d'apprentissage n'est pas utili-

sé par eux dans leurs écrits. On ne peut pas dire qu'ils n'aient pas traité indirectement de la question, mais il n'existe pas de ce fait de définition canonique de ce que serait un « système apprenant ». Les travaux les plus proches du sujet portent sur les systèmes complexes adaptatifs.

Un système complexe adaptatif est un cas particulier de système complexe capable de s'adapter à son environnement par des interactions et des expériences d'apprentissage (cf. par exemple Holland 1975, 2006, Morowitz & Singer 1995, Miller 2007).

Une épidémie virale peut-elle être considérée comme un tel système ? Il est possible d'analyser la dynamique hôte-pathogène à partir des caractéristiques qui sont celles d'un système complexe adaptatif :

– *L'Interconnectivité* : Une épidémie virale implique un grand nombre de personnes interconnectées par des contacts sociaux, des déplacements et des interactions. On peut dès lors considérer que les agents pathogènes, qui ne sont actifs que grâce à l'infestation de leurs hôtes, sont interconnectés entre eux par leur intermédiaire.

– *La Non-linéarité* : La propagation d'une épidémie virale n'est pas linéaire. Le nombre de personnes infectées ne dépend pas de manière proportionnelle du nombre d'infectés initiaux. Il peut y avoir des phases d'accélération rapide de la propagation (pic épidémique) et des phases de ralentissement.

– *Les Comportements émergents* : Les mutations sont le comportement émergent typique de l'activité virale. Mais on doit aussi considérer les effets d'émergence dans la population des hôtes : par exemple, une petite augmentation du nombre d'infections peut entraîner une surcharge des services de santé, des pénuries de fournitures médicales, et des comportements individuels tels que le stockage de fournitures en prévision d'un confinement.

– *L'Adaptabilité* : Le virus évoluant par le biais de mutations, ce peut avoir des implications sur sa transmission, sa gravité et la réponse immunitaire. Les mesures de lutte contre l'épidémie mises en place par les autorités sanitaires et la population peuvent également évoluer en réponse à la situation (Petitjean 2022).

Cette dernière propriété, l'adaptabilité, qui caractérise les systèmes complexes, tend habituellement vers une coexistence entre les virus et la population des hôtes. La question est alors de savoir si cette adaptation résulte d'une forme d'apprentissage impliquant la mise en jeu d'une mémoire ou d'un processus mémoriel. Cette question a été peu traitée en tant que telle, comme dit, par la systémique, y compris par le courant qui étudie les systèmes complexes adaptatif.

La question du site possible de la mémoire

Si un système « apprend » pour s'adapter, il faut alors se poser la question de la mémoire qu'il met en jeu : comment fonctionne cette dernière, où se situe-t-elle ? Les modèles précédemment évoqués de l'intelligence distribuée ou des processus de réseaux autorisent à se départir d'une représentation spontanée, relevant de la projection anthropomorphique. Certes, les virus n'ont pas de cerveau, mais des processus d'apprentissage au niveau de leur collectif sont envisageables, ne serait-ce qu'à titre d'hypothèse. Nous proposons ici trois directions pour la réflexion.

Les asymptomatiques

Les virus n'ont pas de mémoire au sens où nous l'entendons pour les êtres humains et les animaux. Cependant, certains virus, tels que le virus de l'herpès ou du SIDA (HIV) peuvent rester dans l'organisme hôte pendant de longues périodes et se réactiver ultérieurement (Long 2020). Dans ces cas, les virus peuvent se répliquer à nouveau après l'arrêt d'un traitement et provoquer des symptômes. De ce point de vue un tel processus de stockage de l'information virale peut être considéré comme une mise en mémoire. Mais après cette dormance, lorsque les virus sont activés, on ne peut pas dire des virus ainsi répliqués qu'ils se « souviennent » de l'organisme hôte ou de son environnement antérieur, sauf à mesurer l'impact de mécanismes épigénétiques (voir ci-dessus). Les récents travaux en biologies des systèmes décrits plus haut nous invitent à considérer la dynamique hôtes-pathogènes des virus comme un système complexe qui engloberait un ensemble de propriétés d'un collectif viral interagissant avec un ensemble de réseaux immunitaires intriqués en un méta-réseau.

À cet égard nous nous sommes intéressés aux personnes asymptomatiques comme site possible d'une telle mémoire. Les asymptomatiques ne sont pas différents des personnes symptomatiques, ils ont le même type de

réponse immunitaire et leur capacité à combattre des infections opère de la même manière, notamment dans le cas des infections au SARS-CoV-2 (Long 2020, Zhiwei 2021). Dans leur cas cependant, l'exposition au SARS-CoV-2 génère une mémoire au niveau des cellules immunitaires (qui jouent un grand rôle dans la réponse immunitaire adaptative), mais sans que l'infection virale soit détectable par des symptômes. L'activité de ces cellules (les lymphocytes T) est importante pour la récupération de la CoViD-19 et permet une immunité accrue contre la réinfection (Narni-Mancinelli 2013). Ainsi, les patients asymptomatiques, comme les symptomatiques atteints de la CoViD-19, contiennent en eux une forme de mémoire, qu'ils véhiculent de façon invisible puisqu'ils sont en bonne santé, se déplacent, ont des contacts sociaux, etc. Ces personnes asymptomatiques produisent et transmettent des particules virales, et participent collectivement au stockage et à la propagation d'une information dont le collectif virus peut faire usage. À titre d'exemple, une étude parue en janvier 2021 montre que près de 59% des transmissions pour le virus SARS-CoV-2 proviennent d'une transmission asymptomatique, dont 35 % d'individus pré-symptomatiques et 24 % d'individus qui ne développent jamais de symptômes (Johansson 2021). De même, il a été démontré que près d'un quart des infections par le SARS-CoV-2 donnaient lieu à des patients asymptomatiques en France en 2020 (Le Vu 2020). Formulé plus grossièrement, dans le cas de cette pandémie, on se rend compte que ce sont les hôtes jeunes, voire les enfants, qui ne tombent pas malade mais contaminent les personnes âgées et/ou fragiles. Ainsi les asymptomatiques pourraient être considérés comme un site possible de mémoire distribuée pour le collectif virus, et aussi comme un relais sensible aux conditions de l'environnement, permettant au collectif virus d'apprendre de ce dernier et de s'adapter.

Le couplage entre deux collectifs : le virus et les hôtes

Une autre hypothèse, non exclusive de la précédente, intéresse, non pas le système immunitaire des hôtes pris séparément ou le système de la population virale pris séparément, mais le couplage entre les deux posé comme un seul système évoluant de concert. Dans les cas des systèmes proie-prédateur, il a été proposé que des formes d'adaptation réciproque conduisent à une préservation des proies, permise par une diversité génétique à la fois des proies et des prédateurs (Yang 2018). Cette diversité permet un état de stabilité entre les proies et les prédateurs dans différents écosystèmes, qui a été confirmé par l'observation (Crustsinger 2006). Dans ce cas, une compétition entre le collectif viral et les réseaux immunitaires des hôtes impliquerait une corrélation positive, la diversité génétique d'un des deux partenaires entraînant celle de l'autre. En appliquant par homologie le modèle proie-prédateur à l'épidémie (voir ci-dessus), les collectifs virus commenceraient avec un déficit en diversité génétique, ce qui pousserait à réduire la population des proies (les hôtes) (Yang 2018), puis le système proie-prédateurs tendrait à une stabilité, la réponse adaptative des proies (résistance naturelle mais aussi organisée : mesures barrière, confinement, traitements, vaccins, etc.) forçant la diversité génétique du collectif virus. Ici, le processus de mémoire génétique suivrait un mécanisme analogue à celui des réseaux d'interactions (comme les RRG évoqués ci-dessus). Dans le cas de la pandémie CoViD-19, les analyses génétiques récentes des virions impliqués dans des symptômes liés à l'infection sont en faveur d'un tel modèle de diversité génétique proie-prédateur favorisant la conservation de la biomasse globale des deux partenaires du système (Li 2021); ce qui va dans le sens de la possibilité de tels apprentissage adaptatifs par le système.

Une mémoire externe au système virus-hôtes

Dans le cas d'une épidémie virale, les virus jouent un rôle de pathogène qui serait donc un parasite opportuniste et égoïste. La caractéristique de la réplication, résultant d'erreurs génétiques des virus, pourrait être un mécanisme à l'origine de la vie et de son adaptabilité à l'environnement. Ainsi, il est proposé un autre rôle pour les collectifs de virus qui serait d'être des éléments participants de manière active à l'évolution génétique du monde cellulaire via des transferts dit « latéraux de gènes ». Cette action serait un mécanisme contributeur de l'adaptabilité des êtres vivants à leur environnement (Domingo 2016). Un mouvement de pensée récent reconsidère actuellement la possibilité d'une téléonomie des systèmes complexes biologiques au vu des progrès de la biologie de synthèse, en supposant la présence d'attracteurs communs à tout type de manipulation génétique (que ce soit évolution aveugle, génie génétique aléatoire, conception intelligente synthétique parfaite). Toutes ces approches cherchent à atteindre un même attracteur optimal à travers différents itinéraires dans un espace de solution (Lorenzo 2018). En utilisant ce cadre de pensée pour un système biologique apprenant, le mécanisme de mémoire serait à l'extérieur du système, commun à d'autres systèmes soumis à l'évolution génétique, et le contenu

de sa mémoire, ou de ce programme génétique systémique pourrait être en faveur d'une adaptation endémique du collectif viral. Un tel méta-système reposerait sur des mécanismes à théoriser et à démontrer en poursuivant les travaux notamment de Nadine Voelkner sur les ethos et la biologie quantique : l'origine d'une pandémie reposerait sur un mécanisme d'intrication quantique de l'information impliquant à la fois des quantas d'informations biologiques et culturelles (les ethos) (Voelkner 2022). Ces travaux ouvrent des perspectives sur la nature même des systèmes biologiques.

POUR CONCLURE

Ces pistes de réflexion restent pour le moment à l'état d'hypothèses, qui ont cependant l'intérêt de théoriquement expliquer pourquoi les virus, en mutant, ne se développent pas en améliorant à la fois leur viralité et leur létalité jusqu'à faire disparaître leurs hôtes. La pression évolutive tend au contraire vers une adaptation réciproque des systèmes immunitaires des hôtes et des capacités d'infection des virus, ces derniers finissant souvent par devenir endémiques, voire à intégrer le microbiote des hôtes. La question demeure évidemment de comprendre quels sont les mécanismes d'une telle pression évolutive et d'une telle adaptation.

Nous concluons sur une note plus générale qui concerne le thème abordé par le présent numéro sur les « systèmes apprenants ». La question posée ici n'a pas qu'un intérêt théorique. Elle concerne plus largement les collectifs en tant qu'ils sont capable d'apprendre, et les avancées dans ce domaine ont par exemple des applications concrètes pour la conduite d'interventions de conseil et de formation auprès des organisations. En effet, nos cadres de pensée nous ont habitués à considérer l'apprentissage, et donc les choix décisionnels, dans leurs rapports aux processus mémoriels et à une mémoire nécessairement située dans quelque « centre de contrôle » de l'organisme individuel (typiquement : le cerveau). La théorie des systèmes nous invite à envisager que les collectifs, eux aussi, apprennent et s'adaptent, et pas seulement dans la mesure où ce sont leurs participants qui les font évoluer : les collectifs présentent leurs propres conduites adaptatives, qui supposent des processus mémoriels et décisionnels également propres, qui ne se résument pas à la somme des mémoires des individus qui les composent, ni ne procèdent toujours d'un centre de décision. L'exemple du travail collaboratif en ligne dans Wikipedia en est un bon exemple (Schmoll 2020 [2011]). C'est là un champ d'études en plein essor, et qui est bien sûr susceptible d'impacter les conceptions communes que nous avons des collectifs, qu'il s'agisse des virus, des organisations humaines, des écosystèmes, des organismes vivants en tant que collectifs de cellules et micro-organismes, et notamment dans le cas abordé ici, du couplage de ces collectifs entre eux.

Références :

- Baluška F. & Levin M. (2016), On Having No Head: Cognition throughout Biological Systems, *Frontiers in Psychology*, 21:7:902.
- Crustsinger G.M. (2006), Plant genotypic diversity predicts community structure and governs an ecosystem process, *Science*, 313, pages 966-2004.
- Domingo E. (2016), Introduction to Virus Origins and Their Role in Biological Evolution, *Virus as Populations, Elsevier PMC collection*, pages 1–33.
- Holland J.H. (1975), *Adaptation in Natural and Artificial Systems* (1975, MIT Press)
- Holland J.H. (2006), Studying Complex Adaptive Systems, *Journal of Systems Science and Complexity*, 19/1, p. 1-8.
- Johansson M. (2021), SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms, *JAMA Netw Open*, 4(1):e2035057.
- Le Vu S. (2020), Part des formes asymptomatiques et transmission du SARS-CoV-2 en phase pré-symptomatique. Synthèse rapide COVID-19, *Santé Publique France*, 8 juillet 2020.
- Li J. (2021), The emergence, genomic diversity and global spread of SARS-CoV-2, *Nature*, 600, pages 408–418.
- Long Q.X. (2020), Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections, *Nature Medicine*, 26, pages 1200–1204.
- Lorenzo V. (2018), Evolutionary tinkering vs. rational engineering in the times of synthetic biology,

Life Sciences, Society and Policy, volume 14, Article 18.

Miller J.H. & Page S.E. (2007), *Complex Adaptive Systems : an Introduction to Computational Models of Social Life*, Princeton NJ, Princeton University Press.

Morowitz H.J. & Singer J.L. (eds)(1995), *The Mind, The Brain, and Complex Adaptive Systems*, Boston MA, Addison-Wesley.

Narni-Mancinelli E. (2013), Les cellules natural killer, Adaptation et mémoire dans le système immunitaire inné, *Med Sci*, 29 pages 389–395

Petitjean H. (2022), Influence de l'observateur dans les modélisations des systèmes : le cas des épidémies, *Cahiers de systématique*, 1, p. 21-30. DOI : <https://doi.org/10.5281/zenodo.7447775>

Petitjean H., Finck S. & Schmoll P. (2024, sous presse), Expansion et effondrement des systèmes : une discussion du concept d'homéostasie, *Bulletin d'Histoire et d'Épistémologie des Sciences de la Vie*, 32.

Rodriguez Ch. (2012), *Dynamique adaptative des virus hautement variables à un nouvel environnement répliatif*. Thèse de médecine humaine et pathologie, Paris, Université Paris-Est.

Schmoll P. (2020 [2011]), *La Société Terminale 1 : Communautés Virtuelles*, Rééd. Strasbourg, Éditions de l'ill. Cf. en particulier les chapitres « Dynamiques collaboratives et conflictuelles dans Wikipedia », p. 281 sq., et « Travail collaboratif en ligne », p. 303 sq.

Solé R. & Elena S.F. (2019), *Viruses as Complex Adaptive Systems*, Princeton NJ, Princeton Univ. Press.

Varela F. (1989), *Autonomie et connaissance - Essai sur le vivant*, Paris, Les édition du Seuil.

Voelkner N. (2022), Viral Becomings: From Mechanical Viruses to Viral (Dis)Entanglements in Preventing Global Disease, *Global Studies Quarterly*, Volume 2, Issue 3.

Yang J. (2018), Predator and prey biodiversity relationship and its consequences on marine ecosystem functioning—interplay between nanoflagellates and bacterioplankton, *ISME Journal*, 12, pages 1532-1542.

Zhiwei S. (2021), Viral dynamics and antibody responses in people with asymptomatic SARS-CoV-2 infection, *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6, 181.