



Les contours flous de l'individu

Sylvain Charlat

► To cite this version:

Sylvain Charlat. Les contours flous de l'individu. Evolution [q-bio.PE]. Université Lyon 1, 2022. tel-03823019

HAL Id: tel-03823019

<https://cnrs.hal.science/tel-03823019>

Submitted on 20 Oct 2022

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Les contours flous de l'individu



Sylvain Charlat

Université Lyon 1, Habilitation à Diriger les Recherches

Soutenue le 1^{er} juillet 2022, devant le jury composé de :

- Stéphanie Bedhomme, Centre d'écologie fonctionnelle et évolutive, **rapporteuse**
- Christophe Douady, Laboratoire d'écologie des hydrosystèmes naturels et anthropisés, **président du jury**
- Pierre-Henri Gouyon, Muséum national d'histoire naturelle, **rapporteur**
- Thomas Heams, Institut des sciences et industries du vivant et de l'environnement, **rapporteur**, membre invité
- Philippe Huneman, Institut d'histoire et de philosophie des sciences et des techniques, **examineur**
- Nicolas Lartillot, Laboratoire de biométrie et biologie évolutive, **examineur**
- Mylène Weill, Institut des sciences de l'évolution de Montpellier, **examinatrice**

Résumé (destiné au dos du manuscrit imprimé)

L'individu, souvent, nous saute aux yeux : vous et moi, mon chat, cet oiseau qui passe... Mais l'évidence, parfois, se dérobe. Ce champignon, ou son corps sous-terrain ? Ce peuplier, ou tous ses clones, cette forêt tout entière ? Cette bactérie, ou ce biofilm ? Cette fourmi stérile, ce petit organe à six pattes, ou sa fourmilière ? Ce puceron, et ce symbiote intracellulaire, ou la nouvelle unité qu'ils composent ? Vous et moi, ou ces éléments hétéroclites, et pour la plupart égoïstes, qui constituent nos génomes ? Ou nos innombrables cellules, et la ménagerie de notre microbiote ?

À la lumière de la symbiose, du conflit et de la coopération, l'histoire du vivant devient une histoire d'associations et de dissociations, une histoire de changements d'échelles. Les cellules s'assemblent pour former des organismes multicellulaires, où l'hérédité est réglée à la baguette par les strictes lois de Mendel, mais les occasions de s'y dérober ne manquent pas. De nouvelles échelles émergent, par association, sans que les échelles antérieures ne disparaissent tout à fait. De nouveaux « niveaux de sélection » prennent le contrôle, de nouveaux « individus » émergent, mais la reproduction sexuée ou le transfert horizontal sont autant d'occasions pour les éléments qui les composent d'exister encore « pour eux-mêmes », de constituer eux aussi des niveaux de sélection efficaces, et à ce titre, des échelles de description pertinentes pour « comprendre » le vivant, pour révéler, derrière les structures, des fonctions.

Mes travaux de recherche s'inscrivent dans cette perspective, dans ces questionnements. Ils apportent parfois des bribes de réponses mais consistent essentiellement (je le constate à travers ce manuscrit) à questionner les questions elles-mêmes, à les inspecter sous tous les angles. Ils portent sur la symbiose, sur *Wolbachia*, dont les stratégies d'invasion égoïstes défient l'imagination, même si ces bactéries intracellulaires sont parfois essentielles, si elles peuvent devenir de leur hôte le « meilleur ennemi ». Ils portent sur le transfert horizontal, cette transmission de matériel génétique entre différentes lignées évolutives, notamment entre différentes espèces d'insectes, des papillons et leur parasitoïdes, ces prédateurs de l'intérieur, ces Aliens. Mes travaux portent aussi sur la nature de l'hérédité, sur les possibles limitations d'un modèle, celui de la génétique, dont la puissance explicative pourrait masquer d'autres formes d'hérédité, peut-être trop instables pour peser lourd dans l'évolution, mais peut-être pas. Enfin, mes travaux portent sur une hypothèse, celle d'une évolution biologique qui dépasserait ses frontières, d'une sélection naturelle qui pourrait être à l'œuvre en dehors du vivant que nous connaissons, dans d'autres systèmes physiques ou chimiques, à d'autres échelles temporelles ou spatiales, en d'autres lieux, ou peut-être ici même... mais serions-nous seulement capables de les reconnaître ? Pour l'heure, cette exploration se heurte à un obstacle, un problème de poule et d'œuf où le concept d'individu se fait à nouveau central : sans individus, pas de variation héréditaire, pas de sélection naturelle, pas d'évolution ; mais sans évolution, pas d'adaptations, pas de « parties fonctionnelles d'un tout », pas d'unités de sélection, pas d'individus... Quelle forme pourrait prendre une (méta)théorie de l'évolution qui échapperait à ce paradoxe, une théorie évolutive « de l'évolution elle-même », qui traverserait la biologie et la physique, en expliquant, sans s'y référer, l'émergence de l'individu ?

Illustration de couverture : Pezzettino, de Léo Lionni

Qui sommes-je ? Qui suis-nous ?

Fabrice Vavre

Even children can count sheep. (...) So why agonize over what is the essence of individuality when we all know an organism when we bump into one? (...) Yet, as usual in biology, pick a change of example suitably and any apparently obvious matter can become obscure and mysterious.

Ellen Clarke (2010)

Table des matières

AVANT-PROPOS	1
PAYSAGE	3
AAAAH L'INDIVIDU...	5
ANR	7
ARBRES	9
AVATAR	10
BACULOVIRUS ET POLYDNAVIRUS	14
CATÉGORIES ET CONTINUUMS	15
CNRS	16
COALESCENCE	17
COLLECTIF	18
COMMUNICATION	19
CONFLITS ET COOPÉRATION	21
CRITIQUE CONSTRUCTIVE	28
DARWIN 2009	29
DÉRISOIRE	29
DÉRIVE GÉNÉTIQUE	30
DROSOPHILES	31
ENSEIGNEMENT	32
ÉPISTÉMOLOGIE	34
ÉVOLUTION	36
FONCTION	38
FORCES ÉVOLUTIVES	39
GÈNE ÉGOÏSTE	41
HABILITATION À « DIRIGER » LES RECHERCHES ?	43
HÉRÉDITÉ	43
HORIZON	46
HUMEURS	48
<i>HYPOLIMNAS BOLINA</i> (LA LUNE BLEUE)	48
LBBE	49
LIBERTÉ	49
MÉTHODE	51
MICROBIOTE (ET HOLOBIONTE)	52
MUTATION	53
MOTIVATIONS	56
NSBELIFE	57
SÉLECTION NATURELLE	59
SYMBIOSE	60
SYSTÉMATIQUE	61
<i>THERIDION CHARLATI</i>	61
VARIATION	62
VÉRITÉ	62
VIE	66
VIRUS MULTIPARTITE	67
<i>WOLBACHIA</i>	68

ITINÉRAIRE	73
I. PASSÉ	75
II. PRÉSENT	87
DYNAMIQUE ÉVOLUTIVE DE <i>WOLBACHIA</i> À L'ÉCHELLE DES COMMUNAUTÉS	88
<i>WOLBACHIA</i> ET MITOCHONDRIES	93
DIDACTIQUE ET ÉPISTÉMOLOGIE DE L'ÉVOLUTION	95
HÉRÉDITÉ NON GÉNÉTIQUE ET ÉVOLUTION	97
GÉNÉTIQUE ET ÉVOLUTION DE L'INCOMPATIBILITÉ CYTOPLASMIQUE	100
À LA RECHERCHE DES CONFLITS GÉNÉTIQUES CRYPTIQUES	104
LES LÉPIDOPTÈRES : POINT CHAUD DE TRANSFERTS HORIZONTAUX	108
III. FUTUR	113
1. LE PROJET HORIZON : « PATRONS ET PROCESSUS DU TRANSFERT HORIZONTAL D'ADN : UNE EXPLORATION APPROFONDIE DE LA VOIE HÔTES-PARASITOÏDES »	113
2. HÉRÉDITÉ NON GÉNÉTIQUE ET ÉVOLUTION	127
3. NSBELIFE : <i>NATURAL SELECTION BEYOND LIFE</i> ?	146
CONCLUSION	159
POST-SCRIPTUM	165
BIBLIOGRAPHIE	167

Avant-propos

Un grand merci, tout d'abord, à celles et ceux qui se pencheront sur ce texte. Il est écrit pour être discuté et évoluer peut-être vers d'autres formes. Il est une tentative de partage, dans un cadre professionnel ou au-delà. Il y sera question de symbiose, de coopération, de conflits intérieurs, du concept d'individu à la lumière de l'évolution, en bref, de mes « recherches », mais ce terme est entendu dans un sens élargi, puisqu'il s'agira non seulement de leur contenu scientifique, ce qui est habituel pour un tel document, mais aussi de considérations personnelles, de vécu, de ressentis, ce qui l'est moins. Je fais ce choix car l'occasion était trop belle : l'HDR est connue, sinon reconnue, pour sa liberté de forme. Je la saisis comme une invitation à déposer « les fruits de mon expérience » de manière un peu plus complète et moins polcée que dans le cadre contraint des publications scientifiques. Comme une occasion de mêler la science officielle, la « science de jour » pour reprendre une métaphore de François Jacob (1997), à l'autre, la science qui se fait, la « science de nuit », avec sa part d'intime. Comme une occasion aussi de reconnaître à la fois les joies et les difficultés du métier. Comment chercher ? Comment mieux chercher ? Que signifie « diriger » les recherches ? Sous-entendu, celles des autres... Suis-je seulement habilité à diriger les miennes ? Il s'agira donc à la fois de science et d'une forme modeste et subjective d'épistémologie, centrée sur mon expérience, où je tenterai de replacer le contenu dans son contenant.

Le manuscrit est divisé en deux parties. Dans la première, je pose le décor, en évoquant pêle-mêle tous les thèmes qui me tiennent à cœur, dans un ordre alphabétique, c'est-à-dire quasiment aléatoire. Une fois ce paysage dépeint, je raconte l'itinéraire, en évoquant le passé, en décrivant plus en détail le présent, et finalement en essayant d'anticiper les directions à venir.

Sans être clairement engagé, ce texte se veut aux antipodes d'un discours bruyant et influent, bien que minoritaire dans notre communauté, un discours prônant une recherche toujours plus compétitive. Il est plutôt question ici d'une progression, peut-être lente mais significative, pour échapper justement à ces injonctions, qui galvanisent une minorité en flattant les plus gros égos, mais paralysent tous les autres. Il s'agit peut-être d'un témoignage d'un monde où « prendre le temps » fait partie intégrante du processus scientifique, un monde qui n'appartient pas au passé, n'en déplaît aux adorateurs du productivisme.

Ce manuscrit et les idées qui y sont développées ne seraient rien, ne seraient pas, sans le concours ou la simple présence de celles et ceux qui m'entourent. Sans Christelle, qui m'a soutenu avec patience et bienveillance dans cette longue gestation. Sans Swanne, Sahel, Mona, et Pablo, qui m'aident si fort à trouver du sens ; qui le liront j'espère, à plus ou moins brève échéance... Sans Martine, qui l'a relu et en a corrigé l'orthographe¹. Sans cette famille qui m'a porté, qui me porte, ces amis, et ces amies, ces liens, qui sont tantôt des amarres, tantôt des drisses de grand-voile. Sans ce cadre, soutenant sur tous les plans, notamment techniques et administratifs, que représente le Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive. Sans les étudiantes et étudiants dont j'ai eu la chance de partager le chemin. Sans ces collègues qui représentent pour moi de véritables piliers et de grandes sources d'inspiration. Sans le jury qui m'a fait l'honneur de commenter ce texte en profondeur. Qu'elles le veuillent ou non, ces personnes, en tant que constituants plus ou moins tangibles de l'individu aux contours flous qui écrit ces lignes, en sont aussi les auteures.

¹ Et merci aux trois autres relecteurs des versions préliminaires du manuscrit : Samuel Barreto, Laurent Duret et Denis Kuperberg

Paysage

Un dictionnaire amoureux de l'évolution



Aaaah l'individu...

L'individu, il fallait bien commencer par là... Commencer aussi par expliciter la référence de couverture à « Pezzettino », un personnage de Léo Lionni que j'ai découvert enfant, qui m'intriguait alors, et qui m'intrigue plus encore aujourd'hui, pour sa résonance avec les questions qui m'animent et traverseront ce texte. Pezzettino est un petit carré, d'un rouge uniforme, qui se dit qu'il doit être un morceau d'un autre, plus grand, et surtout multicolore. Il s'interroge, il interroge ses amis, puis, suivant les conseils de « Celui-qui-est-sage », prend la mer pour chercher sa réponse sur « L'île aux rochers ». Arrivé sur cette île, aride et escarpée, il monte, il descend, monte et descend, puis finit par tomber, et s'éparpiller en milles petits morceaux. Il les rassemble, il « se » rassemble. Constatant qu'il est lui aussi une multitude, de manière à la fois étrange et évidente, il se sent *un*. Puis il revient chez lui, et retrouve ses amis, enfin serein et heureux. Je ne sais si la poésie doit se mêler de science, ou l'inverse, mais je vois là un parallèle stimulant.

« Qui sommes-je ? Qui suis-nous ? ». Je dois cette épigraphe à mon collègue et ami Fabrice Vavre. J'aime ces deux questions. Elles contiennent aussi leur réponse, puisque l'interrogation même est la réponse. C'est dans de telles « questions-réponses » que je vois la science dans toute son élégance, à la fois modeste et ambitieuse, toute en nuances. Faire tomber l'évidence et révéler une question. Le travail du chercheur pourrait presque, il me semble (certains jours en tout cas), s'arrêter là. N'en déplaie à ceux qui voudraient faire de nous des « découvreurs ». Mais non, tâchons d'aller plus loin. D'abord, en explicitant un peu, puis en cherchant des pistes, des hypothèses, quelque chose à observer, à mesurer, pour faire suite aux questions-réponses. Il s'agit, l'initié l'aura déjà compris, de la question des niveaux de sélection, et de ses multiples déclinaisons.

Il y a d'abord l'organisme pluricellulaire, vous et moi, que l'on définira à minima comme un assemblage de milliers de milliards de cellules. La théorie comme le bon sens nous impose d'y voir un état secondaire, dérivé, issu d'un passé où les cellules vivaient en solitaire. La sélection de parentèle, la clonalité de ce gros organisme, en est une explication lumineuse, que je ne me lasse pas de raconter, de me rappeler : une nouvelle échelle est née car les cellules des doigts, du cerveau, du foie, etc., toute sacrifiées qu'elles soient, transmettent à la génération suivante *une copie* de leur génome, par l'intermédiaire de la lignée germinale, la lignée sans fin. Il y a cette idée qu'une telle « transition majeure » (Maynard Smith & Szathmáry, 1995), l'émergence d'une nouvelle échelle d'individualité, a pu se répéter à de multiples reprises depuis les origines, comme elle se répète à nouveau dans l'émergence de la fourmilière, de la termitière, et peut-être des sociétés humaines.

Il y a cette toute autre idée de « la chimère », du mélange devenu *un*, du lichen au corail, en passant par les symbioses mitochondriales et chloroplastiques. Cette idée, non pas d'un assemblage d'identiques avec répartitions des tâches, comme dans l'organisme pluricellulaire, mais d'un assemblage de différences, fait d'interdépendances et ouvrant des horizons

écologiques nouveaux : respirer, transformer ce poison qu'est l'oxygène en un élément vital, boire de la sève, de l'eau sucrée, et pouvoir en faire un repas complet. Les exemples sont légion, ceux que l'on a mis au jour, ceux auxquels on a pu penser, dont on a pu faire sens, et aussi tous les autres, innombrables.

Alors, comme Pezzettino, je m'interroge. Vers le bas et vers le haut. Vers le bas : *qui sommes-je* ? De quelle multitude suis-je le *je* ? De qui suis-je la fourmilière, la chimère ? Ce pouce est-il *mon* pouce ? Ce poumon est-il mon poumon ? Cette idée est-elle mon idée ? Ces « fonctions » qui me sautent aux yeux, « prendre », « respirer », « penser », en masquent-elles d'autres, plus élémentaires, dont elles ne seraient que des émergences secondaires ? Et vers le haut : *qui suis-nous* ? Serais-je aussi, possiblement, une seule partie d'un tout, d'une identité de plus grande échelle ? Cette question-là est moins consensuelle. Elle a un petit parfum mystique, qui pourrait la rendre douteuse, mais lui donne aussi tout son piquant. Quoi qu'il en soit, la logique et l'ouverture d'esprit nous imposent de ne pas nous y dérober. Ces fonctions qui me sautent aux yeux, prendre, respirer, penser, etc., en fondent-elles d'autres à une plus grande échelle, qui seraient tout aussi évidentes si je pouvais prendre de la hauteur ? De quelle fourmilière serais-je un petit soldat ? De quelle chimère la moitié ?

Vers le haut comme vers le bas, ces questions sont vertigineuses et insolubles, comme annoncé d'emblée par leur impossible conjugaison. Elles se déclinent à l'infini. Jamais je ne pourrai plonger assez loin dans mon passé évolutif pour en décrire toutes les « transitions majeures », les changements d'échelles. Et jamais, évidemment, je ne pourrai anticiper toutes celles qui suivront. Peut-on néanmoins essayer d'y voir un peu plus clair ? Et notamment trouver des « niveaux de sélection dominants ». Il y a par exemple ce *je* qui est en train d'écrire et se perçoit de manière indubitable comme tel. Qui se sent trop « en lui-même » pour n'être pas lui-même. Cette échelle-là, je peux difficilement lui refuser un statut spécial. Suffisamment spécial pour m'avoir donné au moins l'illusion d'être la seule, la vraie : je suis moi, celui qui a mal quand *je* me brûle, celui qui est heureux quand *je* suis amoureux, celui aussi qui résiste à l'épreuve du doute radical (Descartes, 1637).

Un article de Laurence Hurst, Anne Atlan et Bengt Bengtsson intitulé « Genetic conflicts », me semble éclairant à ce sujet (Hurst *et al.*, 1996). Après avoir exposé dans le détail le principe des conflits génétiques, c'est-à-dire des divergences dans la direction de la sélection opérant à des échelles différentes, les auteurs posent la question suivante : comment expliquer que les organismes tiennent encore debout, que les conflits génétiques ne les dissolvent pas ? Ils risquent alors un parallèle avec la sociologie et la lutte des classes, en nous proposant de considérer l'organisme comme le niveau de sélection dominant, un niveau accumulant non seulement des traits adaptatifs à son échelle (des richesses, dirait le sociologue), mais également des systèmes de verrouillage, limitant les opportunités de sélection à des échelles inférieures (des opportunités de sédition ?). La proposition est osée, car elle repose sur l'hypothèse d'une sélection naturelle qu'on pourrait croire « anticipatrice » : une sélection qui agirait non pour ou contre tel ou tel trait à telle ou telle échelle, mais pour ou contre les *conditions d'apparition* de ces traits. Cette idée ressemble à s'y méprendre à un contresens : à première vue,

la sélection naturelle, processus aveugle, ne saurait anticiper. Pourtant, dans des conditions particulières, notamment de liaison génétique entre les différents éléments en jeu, une mutation affectant la probabilité d'apparition d'autres mutations peut effectivement se trouver sous sélection. On parlera alors d'une sélection de « second ordre », un terme indiquant d'emblée que ses conditions d'applications sont restrictives. Dans cette perspective, la proposition d'un parallèle entre « lutte des classes » et « conflits génétiques » donne à considérer certains phénomènes sous un jour nouveau. Il s'agirait par exemple d'envisager la méiose, cette étape clef de la production des gamètes, comme un système sélectionné pour imposer les lois de Mendel et réduire à minima le champ des possibles en termes de stratégies égoïstes. L'organisme, l'individu, ne serait alors qu'un niveau de sélection dominant, dont la domination se trouverait renforcée dans une sorte de boucle de rétroaction positive.

Pour clore cette première entrée, cette introduction à ce qui constituera le fil rouge de ce document, je mentionnerai une certaine émission de radio m'ayant, par un tout autre chemin, ouvert les yeux quant au caractère subjectif de la perception de soi, de ce *je* qui me paraissait pourtant si évident, si indubitable (Ameisen, 2013). On y rapportait des travaux du neurologue Oliver Sacks, et des analyses très sérieuses d'un sujet que je croyais alors appartenir au monde des chamanes sous hallucinogènes : les « *out of body experiences* ». On y décrivait un petit tour de magie, « l'illusion de la main en caoutchouc », proposée dans les fêtes foraines : on commence par vous chatouiller la main avec une plume, en vous donnant seulement à voir une fausse main, que l'on chatouille également. On peut rapidement cesser de chatouiller votre propre main, mais continuer à chatouiller la fausse, et maintenir en vous la sensation de contact avec la plume : vous voyez bien une main en plastique, mais celle-ci vous semble maintenant faire partie de votre propre corps. Avec un stratagème du même ordre, ou peut, par un jeu de miroir, vous donner à voir, à quelques mètres devant vous, une image de votre propre dos chatouillé, et finir par vous donner la sensation que vous vous trouvez, non pas en vous-même, mais quelques mètres devant. Ainsi, les fêtes foraines et la neurologie nous invitent à envisager la sensation même « d'être en soi », d'habiter son corps, comme une construction mentale, qui peut être perturbée, et pourrait aussi simplement, ne pas être. Je vois là un argument supplémentaire pour concevoir le *je* de celui qui écrit ce texte, ou de celui qui le lit, comme un niveau de sélection parmi d'autres, suffisamment dominant cependant pour avoir donné lieu à l'émergence d'une « sensation de soi ».

ANR

L'ANR, ou Agence National de la Recherche est la source principale de financement sur projets en France. J'ai vu naître cette structure alors que j'étais en post-doc, et financé généreusement par deux agences équivalentes au Royaume Uni et aux États-Unis. J'ai donc tout naturellement perçu cette transition d'un bon œil. Quelques 15 années plus tard, mon avis est plus nuancé. Loin de considérer la recherche anglo-saxonne comme un modèle parfait et à suivre à la lettre,

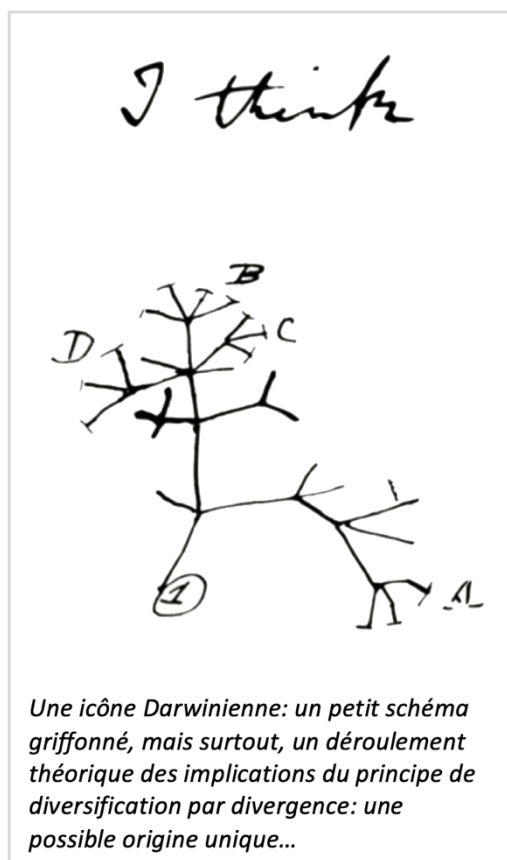
je continue à trouver judicieux d'allouer une partie des crédits de recherches à des projets jugés particulièrement prometteurs, et non uniquement à des laboratoires, comme c'était le cas avant la naissance de l'ANR en France. Mais quelle part ? Et selon quelles modalités ? Financer peu, voire très peu de projets très coûteux, ou plus de projets plus modestes ? Laisser libre les orientations ou allouer au contraire la majeure partie des crédits à des thématiques jugées prioritaires ? Mais par qui, et pour quoi ?

Ayant la chance d'être actuellement financé par cette agence, je n'en mesure peut-être pas totalement la dimension négative. J'ai bien connu une période de vaches maigres, mais pas de rejets coup sur coup de demandes de financement. Les creux que j'ai rencontrés, et il y en a eu, n'étaient pas fondamentalement financiers. Mais mon cas particulier ne fait pas la règle, et le système actuellement en place possède à l'évidence une belle marge de progression (comme une belle marge de régression, si les idéologies productivistes et les politiques scientifiques de courte vue continuent à gagner du terrain). Le problème le plus évident, le plus pesant sur nos épaules, est celui des taux de succès, qui avoisinent les 10%. Une sélection aussi drastique introduit une grande part d'aléatoire dans les prises de décisions, que certains suggèrent même d'intégrer officiellement au processus (Adam, 2019). Au regard des efforts investis par les auteurs, et des objectifs initiaux d'un mode de financement sur projet, une telle solution me semblerait tristement cynique. Quoi qu'il en soit, les taux d'échec actuels génèrent un sentiment tangible de dévalorisation, que j'ai pu expérimenter récemment en miroir : se voir allouer des crédits est un signe fort d'encouragement, qui donne non seulement des moyens, mais aussi du baume au cœur. Si je n'avais pas reçu ce financement, et je mesure le rôle que la chance a joué dans ce processus, je serais peut-être en train de rédiger une nouvelle demande, plutôt que le présent document, et avec moins d'entrain.

Tout en reconnaissant le bien fondé du financement sur projet, je plaide donc pour un système moins discriminant, qui multiplierait le nombre de projets financés. Si la somme totale disponible ne peut être augmentée, que la somme par projet soit diminuée, pour atteindre un taux de succès de l'ordre de 30%, qui diminuerait substantiellement la part du hasard et ce sentiment d'échec décourageant. Quitte à diminuer la part des financements sur projet, il semble par ailleurs essentiel de redonner plus de poids aux financements récurrents, qui nous permettent de traverser des périodes peut-être moins créatives et productives, ou des périodes de transition. Il en va non seulement de la qualité de la recherche, mais aussi du bien-être des personnes qui la font.

Arbres

Les arbres, phylogénétiques cela va sans dire, sont des objets précieux aux évolutionnistes. Ils peuvent contenir une grande masse d'informations, et ont également une portée symbolique, esthétique. Sans être le premier de l'histoire (Ragan, 2009), le plus fondateur à mes yeux reste ce griffonnage du carnet de notes « des transmutations » de Charles Darwin. Un jour de 1837, il y écrit d'abord « I think », puis les mots semblent manquer, et vient ce petit schéma résumant sa première idée majeure : du processus de changement au cours du temps des êtres vivants (l'évolution) découle un processus de diversification, une arborescence. Et cette idée en fait naître une autre : si ce processus a été à l'œuvre, la diversité actuelle du monde vivant, aussi immense soit elle, pourrait en principe être issue d'une souche unique. Une seule origine... L'une des images et pensées les plus fécondes de la théorie de l'évolution.

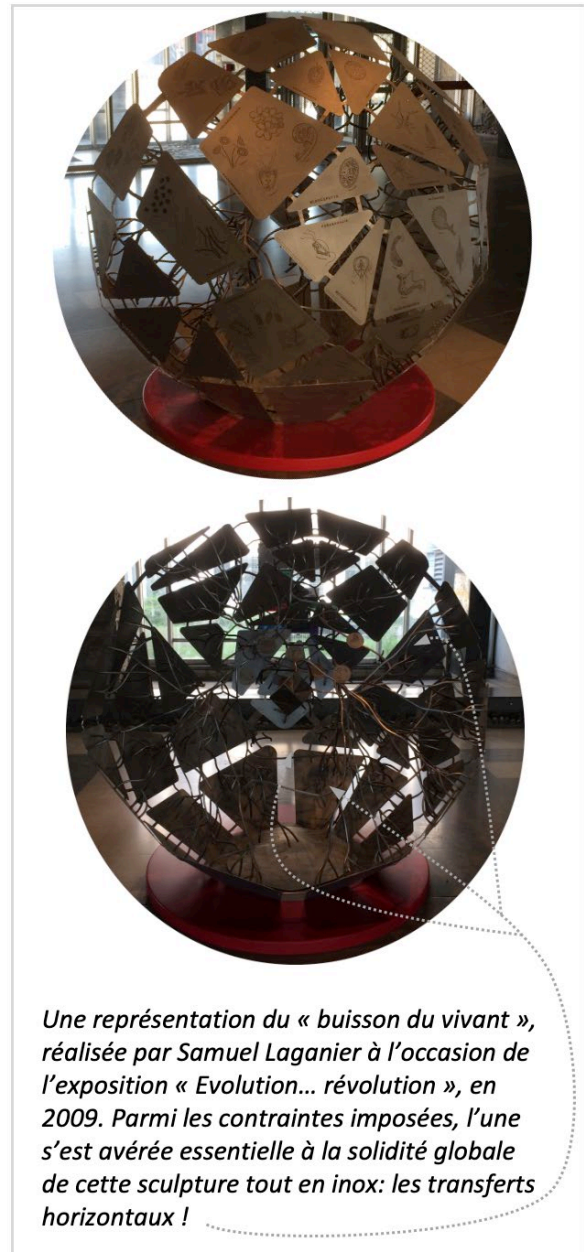


Mais cette image, ce mode de représentation de l'histoire de la biodiversité, et la grande entreprise de reconstruction de « l'arbre du vivant », s'est vue, depuis quelques années remise en question (O'Malley & Koonin, 2011) à la lumière notamment d'un phénomène occupant dans mes travaux une place de plus en plus centrale : le transfert horizontal de gènes, cette capacité de certains fragments d'ADN, et avec eux de certains caractères biologiques, à passer de branches en branches. Dans sa conception la plus stricte, l'arbre phylogénétique ne représente en effet que des divergences, là où les transferts horizontaux semblent indiquer au contraire que certaines branches peuvent fusionner, au moins partiellement. Notons que l'évolution de relations d'interdépendance entre espèces, de symbioses dites « mutualistes », c'est-à-dire offrant des bénéfices réciproques, pose un problème similaire, puisqu'elle implique également des fusions, complètes cette fois, entre différentes branches de l'arbre du vivant.

La pleine reconnaissance de ces événements a mené certains à contester la pertinence d'une représentation arborescente de l'histoire du vivant (Baptiste *et al.*, 2013). Une proposition alternative, dont je me sens plus proche, serait d'enrichir l'arbre du vivant de branches connexes, de lui donner des allures de « réseaux », en reconnaissant que les événements de transfert horizontaux peuvent y être représentés, voire parfois constituer en eux-mêmes des marqueurs phylogénétiques informatifs (Daubin & Szöllősi, 2016). Dans cette perspective, les transferts horizontaux et les symbioses mutualistes rendent peut-être plus ardue l'inférence de l'histoire de la biodiversité, mais ils ne retirent rien à la pertinence de cette entreprise. D'un

point de vue très pratique et à titre d'anecdote, je note également que les transferts horizontaux ont rendu possible la réalisation du « buisson du vivant » représenté ci-contre, qui n'aurait jamais tenu debout sans ces « branches transverses » qui renforcent la structure !

Si les arbres phylogénétiques m'occupent beaucoup, c'est surtout à travers la « co-phylogénie », la comparaison d'arbres entre deux entités dont on souhaite inférer l'histoire coévolutive (Page, 2003). Si les deux entités (par exemple, au hasard, un insecte et un symbiote bactérien) sont restées strictement associées au cours du temps, leurs patrons de diversification, et donc leurs phylogénies respectives, devraient être identiques. Au contraire, si les associations sont instables, si les lignées peuvent se séparer, les phylogénies vont également s'écarter, et ces différences fourniront des indices de ces événements de dissociation. Des méthodes de plus en plus puissantes et complexes sont développées à partir de ce simple principe (de Vienne *et al.*, 2013; Szöllősi *et al.*, 2013). Elles visent aussi bien à inférer les histoires coévolutives de lignées d'hôtes et de leurs symbiotes, que les histoires coévolutives de régions génomiques au sein des génomes. Je les ai notamment utilisées pour évaluer le degré de stabilité, à grande échelle évolutive, des associations entre la bactérie *Wolbachia* et ses hôtes arthropodes (Baillly-Bechet *et al.*, 2017).



Avatar

J'ai été très influencé, pour le meilleur, et (j'ose ici une petite provocation amicale) peut-être pour le pire, par la lecture du livre « Les avatars du gène » où Pierre-Henri Gouyon, Jacques Arnould et Jean-Pierre Henry nous proposent de concevoir les organismes comme « des avatars inventés par les gènes pour se reproduire » (Gouyon *et al.*, 1997). Ce livre s'inscrit dans une grande lignée de textes promouvant une conception « gène-centrée » de l'évolution, où

pourrait évidemment figurer « Le gène égoïste » de Richard Dawkins (1976) ou certains articles fondateurs de Bill Hamilton (1963, 1967). Le rapport peut sembler distant à première vue, mais j'ai aussi beaucoup apprécié, comme quelques centaines de millions de personnes, le film qui a donné à ce mot, « avatar », une popularité sans précédent. On y voit des êtres humains, ou plus précisément « leur esprit », occuper de nouveaux corps, plus colorés, plus agiles et mieux adaptés aux conditions de la planète Pandora. Le rapport est-il si distant ? Dans les deux cas, le terme « avatar » fait référence à un support matériel, mû par autre chose ; quelque chose qui pourrait traverser les supports, comme une symphonie pourrait passer d'une partition à une bande magnétique ou un disque dur : une information. Notons que cette proposition demeure matérialiste, dans la mesure où il ne s'agit pas de questionner la nature matérielle du *support* (le papier, le disque dur...). Il est proposé néanmoins que l'information, puisqu'elle peut prendre une diversité de supports, pourrait être pensée, conçue, sans référence au support lui-même.

Mais parlons surtout du livre. C'est précisément parce qu'il m'a influencé, parce que j'y ai pleinement adhéré, que je souhaite ici le discuter et pousser l'hypothèse de l'avatar, la conception informationnelle du vivant, dans ses retranchements ; tâcher de préciser dans quelle mesure elle offre un outil infaillible pour appréhender le vivant, ou plutôt une métaphore, potentiellement utile et potentiellement fallacieuse, selon les contextes, comme toutes les métaphores (Olson *et al.*, 2019). Pour préciser ma perspective, commençons par une petite expérience de pensée, à propos d'un autre film, de science-fiction lui aussi : *Interstellar*. L'histoire commence chez nous, dans une situation légèrement plus critique que la nôtre, un monde où le « collapse » devient tangible, où l'espèce humaine est vouée à disparaître dans un avenir très proche. Le film nous parle de la recherche d'une échappatoire, vers l'espace. Mais imaginons une autre histoire, que m'a inspirée la première partie du film, où les êtres humains entretiennent avec les machines des rapports ambigus, ces dernières commençant à développer des comportements révélateurs d'une certaine autonomie, d'un certain « libre arbitre ». Imaginons que la fin de l'humanité terrestre soit effectivement imminente, et qu'aucun autre lieu viable ne soit à notre portée. Imaginons cependant que des planètes proches soient susceptibles d'accueillir des machines, qui pourraient en principe être dotées de la capacité à produire des copies d'elles-mêmes à partir des ressources naturelles de la planète hôte. Imaginons que l'humanité, dans un dernier sursaut désespéré, fasse de cette idée une réalité, et programme dans ces machines des capacités d'évolution, des taux de mutation savamment calculés par des généticiens des populations, et pourquoi pas des simulacres d'amour, de sens esthétique, d'émotions... Imaginons que ces machines s'en sortent, que leur descendance se diversifie et prolifère. Imaginons que 500 millions d'années plus tard, ayant perdu toute mémoire de leur origine, elles s'interrogent, et accouchent d'une théorie de l'évolution... Cette petite fiction est peut-être techniquement irréaliste, mais elle me semble rationnelle de bout en bout, et donc théoriquement envisageable. Elle m'incite à penser que la vie, à l'instar de la symphonie, pourrait effectivement, au moins en principe, changer de support matériel. Car sans nous heurter d'emblée à la difficulté de *définir* le vivant, pouvons-nous convenir que ces machines, en tant

qu'émanation de notre lignée, en constitueraient une descendance ? Si la réponse est oui, si ces machines font bien partie du clade « vie », pourquoi ne pas les considérer comme des êtres bien vivants (ou morts, selon leur état) ?

Voilà où je me trouve. Apparemment plus convaincu que jamais, cette petite histoire en tête, de la pertinence de la métaphore de l'avatar, de la vie conçue comme information, pouvant passer de support en support. Mais tâchons de passer à la critique. Tâchons de changer d'angle, pour mesurer en quoi cette métaphore pourrait s'avérer trompeuse, révéler ses limites. J'évoquerai pour ce faire un autre livre, « Infravies », de Thomas Heams, que j'ai lu plus récemment et avec un aussi grand plaisir. Dans ce livre, il est essentiellement question de la continuité « vivant-non-vivant », sujet que j'aborderai bientôt (cf. « NSBeLife »), mais aussi d'une autre métaphore, étroitement apparentée à celle que nous discutons : la métaphore du « vivant machine ». Quand je pense que la fonction de ma main, sa « raison d'être » dans un sens darwinien, est le besoin de prendre, que la raison d'être de mon cœur est le besoin de faire circuler l'oxygène et les nutriments, je conçois mon corps comme une machine. Reconnaissons que la biologie est fermement, profondément, ancrée dans une telle conception, dans une « pensée fonctionnaliste ». Notons au passage que cette perspective a précédé de longtemps la théorie de l'évolution, et lui a survécu, la théorie darwinienne lui ayant offert un fondement théorique, un ancrage matérialiste, avec cette possibilité qu'offre la sélection naturelle d'expliquer sans concepteur l'émergence de structures *apparemment* fonctionnelles. Mais Thomas Heams nous invite à considérer une proposition à la fois évidente et perturbante : si puissante et prégnante que soit la métaphore du vivant machine, les êtres vivants *ne sont pas* des machines. Plus précisément, si (1) les machines sont définies comme des artefacts, des objets manufacturés, fruits d'une intelligence et si (2) les êtres vivants tels que nous les connaissons n'ont pas été envoyés ici-bas par des extraterrestres, alors les êtres vivants sont exclus de la catégorie « machines ».

Si la métaphore du vivant machine n'est qu'une métaphore, qu'en est-il de celle du vivant avatar ? Pour nourrir cette discussion, je mentionnerai une forme de « débat », un peu latent, un peu mou, car nourri de désaccords souvent non explicités, d'intuitions plus que d'arguments bien identifiés : je le nommerai le débat « évo / dévo » en référence au nom de la discipline qui cherche peut-être à le dépasser, ou le faire oublier... En bon généticien des populations, j'ai rencontré ce débat. Me voici en compagnie d'un biologiste du développement. Nous sommes tous deux invités à animer un « café des sciences » sur le thème de la biodiversité. Cherchant, en guise d'introduction, à réduire la théorie de l'évolution à son plus simple appareil, j'expose tout naturellement la triade des « forces évolutives » (terme qu'il conviendra de discuter un plus loin) : mutation, dérive, sélection. La mutation génère aléatoirement de nouveaux génotypes, c'est-à-dire de la variation héritable, sujette à la sélection et à la dérive. Emballez, c'est pesé : le reste serait, selon moi, généticien, du domaine du détail. Mais il y a cet autre invité qui vient apporter de la confusion, de l'ombre, là où j'avais tâché de jeter la lumière : « oui mais il y a aussi le phénotype, et l'environnement », ou pire encore : « tout n'est pas déterminé par les gènes, il y a aussi l'épigénétique... et la plasticité ». Je suis longtemps

resté crispé face à ce discours, qui me semblait mélanger pommes et poires, causes et conséquences, information et support, génotype et phénotype. Sans être beaucoup plus à l'aise, je perçois aujourd'hui le caractère simpliste de ces dichotomies, et crois comprendre que mon collègue évoquait effectivement un problème profond : les êtres vivants n'étant pas des machines, il n'y a pas *d'abord* une information, un programme, un génotype, *puis* un résultat, un phénotype. Il y donc forcément quelque chose d'erroné, ou tout au moins de limité, dans cette idée d'une évolution qui commencerait par des modifications d'une classe isolée de molécules « porteuses d'information ». En ce sens, en effet, l'épigénétique et plus généralement tous les mécanismes d'hérédité non génétique viennent mettre le doigt sur ces limites, et nous imposer des clarifications conceptuelles.

Un autre champ de recherche éclairant à ce sujet, dans lequel je me suis récemment plongé, est celui des origines de la vie. Il est raisonnable d'envisager que les premières étincelles ayant mené à la vie telle que nous la connaissons étaient d'une nature assez différente de ce à quoi elles ont abouti. Il est raisonnable d'imaginer, notamment, que la séparation, assez franche aujourd'hui, même si elle n'est pas totale, entre « molécules informationnelles » d'une part et métabolisme / développement (bref, tout le reste) d'autre part était alors loin d'être évidente. Où se trouvait l'information dans ce monde où génotype et phénotype ne faisaient vraisemblablement qu'un ? Une hypothèse, peut-être insuffisante (nous y reviendrons) mais utile pour illustrer mon propos, serait que les première molécules auto-répliquantes étaient des ribozymes, des ARN portant à la fois une propriété d'information (une séquence pouvant servir de matrice pour la copie d'une autre, complémentaire, identique en miroir) et une propriété catalytique (la capacité de faciliter la production de cette séquence en miroir). Que reste-il, dans une telle molécule, de la notion d'information ? Comment distinguer un génotype et un phénotype ? Et si ces deux notions sont mêlées, comment se fait-il que je puisse aujourd'hui les séparer, les isoler ? J'en suis venu à considérer que la distinction génotype / phénotype, la séparation information / support, n'était pas donnée d'avance ; qu'elle s'est au contraire vraisemblablement construite, et peut-être renforcée, au cours de l'évolution. Il semble évident, dès lors, que même dans le vivant actuel, cette séparation n'est jamais totale. Elle est avant tout conceptuelle. Elle est opérante peut-être, puisqu'elle nous rend la chose intelligible, mais ne correspond que de manière distante à la réalité qu'elle cherche à décrire. Je reviendrai sur ces questions, notamment autour du projet NSBeLife. Pour l'heure, notons simplement que si la valeur heuristique des notions d'avatar, d'information, de génotype, de phénotype n'est pas en doute, elle ne garantit pas leur validité en tout temps et en toutes circonstances. Et laissons ouverte la possibilité que des sujets complexes et dérangement, comme celui des origines de la vie ou de l'hérédité non génétique, viennent nous imposer une clarification du périmètre d'application de ces outils conceptuels.

Baculovirus et polyDNAvirus

Je ne suis pas un spécialiste du monde viral en général, ou de celui des baculovirus et des polydnavirus en particulier, mais ils ont croisé ma route à plusieurs reprises. Les baculovirus sont souvent cités en exemple lorsqu'il s'agit d'illustrer la notion de « manipulation parasitaire » : cette idée qu'un symbiote peut modifier le phénotype de son hôte dans une direction qui l'avantage. Les cas les plus impressionnants et illustratifs portent sur des traits comportementaux, et les baculovirus offrent ici un exemple édifiant. Ils sont en effet connus pour induire chez leurs hôtes, le plus souvent des chenilles, des comportements d'hyperactivité, et également une tendance à grimper au sommet des plantes avant de mourir et d'exploser ou se liquéfier pour y répandre une multitude de particules virales. Ce phénomène est interprété comme une manipulation en ce sens qu'il optimise la transmission du virus. Mais si les baculovirus m'intéressent ici, ce n'est pas en premier lieu pour leurs effets comportementaux mais plutôt pour leur possible contribution au transfert horizontal chez les insectes, en particulier chez les lépidoptères.

Des travaux menés notamment par mon ancien collègue de DEA, Richard Cordeaux, et par Clément Gilbert, avec qui je collabore actuellement dans le cadre du projet Horizon, ont établi que les particules virales de baculovirus contiennent très souvent des fragments du génomes de leurs hôtes, et en particulier des éléments transposables (Gilbert *et al.*, 2014, 2016). Ces résultats faisaient suite à plusieurs études de cas ayant impliqué les baculovirus comme vecteurs probables de transferts horizontaux (Miller & Miller, 1982; Fraser *et al.*, 1983; Friesen & Nissen, 1990; Jehle *et al.*, 1995, 1998). De manière indépendante, nous avons pu montrer, dans le cadre du post-doc de Daphné Reiss, que les transferts horizontaux d'éléments transposables se produisent beaucoup plus fréquemment chez les Lépidoptères que dans d'autres groupes d'arthropodes (Reiss *et al.*, 2019). Il se trouve aussi que les baculovirus sont observés chez les lépidoptères beaucoup plus souvent qu'ailleurs (Herniou *et al.*, 2012; Clem & Passarelli, 2013; Rohrmann, 2013). D'autres avant nous avaient d'ailleurs prédit, sous l'hypothèse d'une contribution majeure des baculovirus aux transferts horizontaux, une haute fréquence de ces événements chez les lépidoptères (Burt & Trivers, 2006). Sans constituer une démonstration directe, ces éléments tendent à placer les baculovirus assez haut dans la liste des vecteurs possibles de transferts horizontaux. Le projet Horizon, dont nous reparlerons, vise notamment à évaluer cette hypothèse.

Mais ils ne sont pas les seuls, et les polyDNAvirus figurent aussi en bonne place. On hésite, à juste titre, à les appeler des virus, même s'ils forment des particules, puisque ces dernières sont des chimères dont la seule fonction est la transmission de « facteurs de virulence », qui permettront à un hyménoptère parasitoïde de neutraliser le système immunitaire de son hôte Lépidoptère. Ainsi, l'enveloppe des Polydnavirus est bien constituée de protéines d'origine virale, mais les « cercles d'ADN » qu'elle renferme contiennent des gènes de la guêpe, codant des facteurs de virulence, qui viendront s'intégrer dans le génome des lépidoptères et s'y exprimer. Nous avons donc ici une association à plusieurs étages, un système de « poupées

russe » qui semble finalement être la règle du monde symbiotique : un virus domestiqué par des parasitoïdes pour attaquer des lépidoptères. Devrait-on être surpris d'apprendre qu'un tel système de transgénération naturelle peut donner lieu à des transferts horizontaux entre les parasitoïdes et leur hôtes (comprendre ici : les lépidoptères) comme cela a été démontré par l'équipe de Jean-Michel Drezen (Gasmi *et al.*, 2015) ? Reste à déterminer si de tels événements sont occasionnels ou au contraire récurrents, s'ils ne concernent que des facteurs de virulence ou peuvent aussi impliquer d'autres types de gènes. Là encore, le projet Horizon pourra apporter des éléments de réponse.

Catégories et continuums

J'ai d'abord appris qu'il y avait dans le monde vivant des parasites et des mutualistes ; que les premiers étaient « coûteux », diminuaient le succès reproducteur de leurs hôtes au contraire des seconds, qui leur étaient bénéfiques. Un peu plus tard pourtant, j'ai appris qu'une certaine bactérie, *Wolbachia* pour ne pas la nommer, était bénéfique pour les mitochondries qui lui étaient associées, mais souvent nuisibles pour le reste du génome ; et les frontières ont commencé à s'effriter. J'ai appris qu'une autre bactérie intracellulaire, *Hamiltonella defensa*, était bénéfique aux pucerons, les protégeant contre des attaques de parasitoïdes, mais néfaste en l'absence de parasitoïdes. J'ai donc commencé à concevoir les relations symbiotiques le long du fameux « continuum parasite-mutualiste », qui est devenu dans notre petit monde un lieu commun incontournable. J'ai finalement accepté que toute association symbiotique pouvait se placer et se déplacer le long de ce continuum, en fonction des conditions environnementales, ou de l'évolution des deux parties, ou des régions génomiques considérées...

J'ai appris aussi qu'il y avait des espèces, qui n'échangeaient pas de gènes, pour découvrir plus tard que certains gènes pouvaient traverser les barrières, que différents gènes étaient finalement soumis à différentes barrières. J'ai appris qu'il y avait le monde vivant d'une part et le monde inanimé d'autre part, et j'ai commencé à réfléchir aux origines, au passage de l'un à l'autre, pour réaliser qu'évidemment, il devrait bien y avoir des « intermédiaires », une continuité. J'ai appris qu'il y avait des individus, pour finalement réaliser que ces individus pouvaient être décomposés en d'autres, plus petits, ou encore regroupés en d'autres, plus gros. Je pourrais multiplier les exemples à l'infini : s'il y a bien une évolution claire dans ma façon de percevoir et de décrire le monde, c'est une tendance à troquer les catégories pour des continuums. Et chaque nouveau troc, chaque continuité retrouvée, me semble une petite victoire sur notre fâcheuse tendance à croire que les objets *sont* dans des cases, alors que les cases ne reflètent qu'une inclination de notre esprit. Mais comment concilier d'une part notre besoin fondamental de catégories, imposé par le langage même, qui veut qu'il y ait des tables, des chaises, et des individus et d'autre part cette continuité, qui m'apparaît comme une propriété fondamentale du réel ? Il y a bien un chemin, un outil, qui semble nous permettre d'appréhender le monde de manière moins catégorique, moins catégorielle : les mathématiques. Ainsi, au lieu

de penser « parasites et mutualistes » je peux penser à une variable continue, une mesure des effets réciproques.

Voici donc un chemin possible pour dépasser les catégories : plus de formalisation mathématique. Mais ce chemin me pose quelques problèmes. Premièrement, à titre personnel, je ne suis pas aussi à l'aise que je le souhaiterais avec les mathématiques. Je les ai d'abord aimées (il y a longtemps), puis dénigrées et négligées (quand seule la biologie trouvait grâce à mes yeux) pour finalement y revenir, mais sur le tard, et sans une solide formation. Deuxièmement, je me demande si la biologie se prêtera aussi bien que sa grande sœur, la physique, à la formalisation mathématique, tant elle regorge, c'est bien connu, de « cas uniques ». Il manquerait à l'évidence quelque chose à une biologie débarrassée de toutes ses « petites histoires », de toute sa (bio)diversité. Enfin, mais ce dernier point est peut-être plus un défi qu'une limite, une invitation à se mettre au travail, il n'est pas toujours aisé de traduire une approche catégorielle en une ou plusieurs variables quantitatives... Parmi les continuums mentionnés plus haut, deux sont au cœur de mes préoccupations actuelles : le continuum des individualités et le continuum non-vivant / vivant, que je ne parviens même pas à nommer sans référence aux catégories qu'il voudrait remplacer. Alors, très bien, tâchons de penser ces questions « en continu », mais... quelles sont les variables ?

CNRS

Le CNRS est mon employeur. C'est une structure complexe, faites de nombreuses personnes, de nombreuses règles, que je ne connais que très partiellement. Si je souhaitais lui consacrer ici quelques lignes, c'est avant tout pour exprimer ma gratitude. Envers celles et ceux qui ont conçu puis créé cet établissement avec une volonté forte de laisser la science se dérouler dans une certaine indépendance, en reconnaissant la nécessité d'une recherche fondamentale libre. Gratitude aussi envers celles et ceux qui m'ont accordé leur confiance, m'offrant un certain confort matériel et une liberté de pensée et d'action que j'oublie parfois, mais que je chéris souvent. Mais aux côtés de la gratitude se trouvent d'autres sentiments, en double teinte.

Une certaine fierté mêlée d'une certaine honte. Fierté d'avoir été jugé digne de confiance, alors que la compétition était rude. Honte de penser à celles et ceux qui l'ont voulu aussi, mais ont été mis de côté ; honte de ne pas être à la hauteur, de n'avoir pas mérité cette confiance, de la trahir quand je papillonne, quand je m'égare, quand je peine à avancer, à finaliser. Une certaine confiance mêlée d'une certaine inquiétude. Confiance de voir que cette structure tient debout contre vents et marées, de constater que mes conditions de travail sont bonnes. Inquiétude de voir dominer un discours prônant toujours plus de compétition, plaçant toujours plus haut le culte de l'excellence et de la performance, de voir les conditions de recrutement se durcir encore et encore, de voir la recherche fondamentale fragilisée par des exigences de rentabilité, et par un sentiment d'urgence.

Alors je m'interroge. Ce système est-il le bon, ou faudrait-il comme certains le prétendent, le réformer en profondeur ? Mais dans quel but ? Il s'agit évidemment, d'une part, de maximiser une certaine productivité scientifique. Le mot est déplaisant, mais je reconnais volontiers son bien-fondé : faire de la « bonne science », tout en conservant des ressources pour d'autres choses. Soit. Mais se pose nécessairement la question des critères d'évaluation, et nous savons tous que les « classements de Shanghai », « impact factor » et autres « H index » sont de bien pauvres résumés. Il s'agit aussi, d'autre part, et c'est une chose trop oubliée, du bien-être des personnes : celles qui *font* la recherche, qui composent tous ses rouages. Mais comment comparer ces pommes et ces poires : d'une part la performance scientifique, d'autre part la tranquillité d'esprit, la bienveillance, et pourquoi pas la poésie du quotidien...

Je m'interroge, et serais bien en peine, je dois l'avouer, de proposer des directives claires si j'étais aux manettes. De l'intérieur en tout cas, si une piste semble à poursuivre, ce serait celle d'un plus grand esprit de coopération. Je rêve parfois d'un cadre de travail où l'objectif collectif serait plus clair, où chacun aurait la sensation de contribuer à un projet trop vaste pour être à la portée d'un seul. Mais je vois aussitôt poindre une contradiction, avec cette haute valeur que j'attribue à la liberté... Serais-je plus épanoui et plus performant si mon travail s'inscrivait dans des objectifs et des directions fixés par d'autres ? Je ne crois pas. Mais dans des objectifs fixés collectivement, peut-être. Cette ébauche de conclusion en rejoint une autre, évoquée plus haut : ce besoin de travailler à plusieurs, de ne pas être seul maître à bord, loin de l'image du *Principal Investigator* en route vers sa découverte.

Coalescence

« Coalescence » est un joli mot. Un peu compliqué peut-être aux yeux du profane, mais doux, et évocateur il me semble du phénomène qu'il désigne. J'aime ce mot aussi puisqu'il m'a donné l'occasion de concevoir avec le graphiste Léo Lescop une animation scientifique, qui est aussi une œuvre d'art : il l'a nommée « Dérive graphique ». Cette collaboration a commencé à l'occasion d'une journée organisée par l'école des Art Déco à Paris. Il s'agissait de parler de science, notamment de biologie évolutive, et de tenter d'en faire émerger des vues d'artiste. Léo et moi nous sommes pris au jeu et avons poursuivi après coup cette expérience, notamment pour produire une animation qui serait exposée dans le cadre de l'exposition « Évolution, révolution » que j'ai déjà mentionnée. L'idée était de produire une fresque et d'illustrer la coalescence.

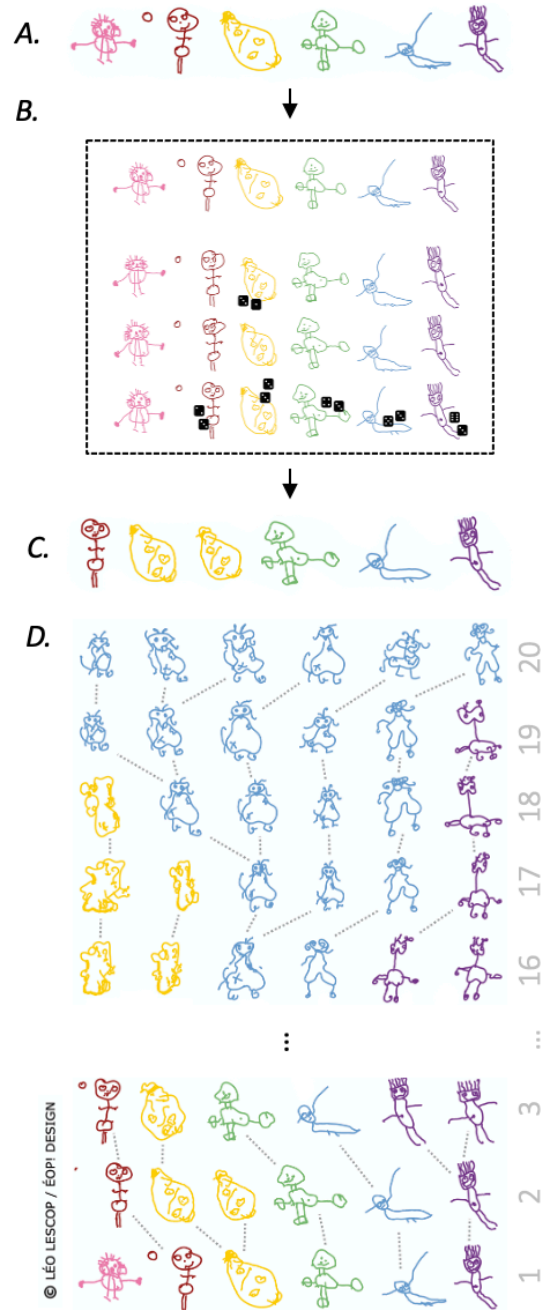
Léo a d'abord demandé à six enfants de quatre ans de dessiner chacun un petit bonhomme. Puis il a numérisé ces dessins, qui constituent la première génération. Il leur a donné à chacun une couleur différente, et s'est placé à la sortie du musée Beaubourg avec une tablette graphique, pour demander à des volontaires de « reproduire » les dessins, chacun trois fois. Les 18 nouveaux dessins constituent la deuxième génération. Mais supposons que les ressources sont limitées, qu'il n'y ait de la place que pour 6 adultes. Tirons au hasard ces 6 heureux élus parmi les 18, puis recommençons l'opération, pour produire la troisième génération, etc. Évidemment, certaines couleurs disparaissent et ne réapparaissent plus. À terme, il ne reste qu'une seule couleur, et toute la population « coalesce » en un seul bonhomme ancestral. Pourtant, la population n'est jamais uniforme, car la mutation, ici, la main du « copieur », introduit toujours du polymorphisme.

J'ai aimé cette petite expérience, et j'aime cette œuvre. Des concepts réputés compliqués, dérive génétique, coalescence, mutation, polymorphisme, y sont apparus comme des évidences, accessibles à tous. Elle a inspiré à Léo un processus créatif qu'il a pu mettre en œuvre dans d'autres contextes. Nous avons eu récemment l'occasion d'en faire une nouvelle animation, une création participative, dans le cadre de l'exposition « Comme par hasard »². Et j'espère que nous saurons en trouver d'autres !

Collectif

Quelques mots, pour rappeler une évidence qui semble d'actualité, puisque l'air du temps nous souffle plus que jamais qu'un bon chercheur serait un « winner », une « star », un grand compétiteur, capable de gagner la course aux millions et à la découverte, deux objectifs que

La dérive graphique. A : la 1ère génération. B : Leurs 18 enfants (la 2ème génération). C : les 6 chanceux, parents de la 3ème génération suivante. D : les 20 générations, qui ont mené à la disparition de toutes les couleurs sauf une, alors que la mutation a maintenu une diversité de formes.



² Organisée en 2019 par la Maison de Mathématiques et de l'Informatique de Lyon

semblent confondre certains de nos décideurs, qui ne se sont pas fait bien voir de la communauté scientifique ces dernières années³... De nombreuses lignes ont déjà été rédigées en réaction à ces propos, et publiées dans des médias à plus grand tirage que ce manuscrit. Mais, tout de même, je m'exprime... Comment oser poser la compétition et l'inégalité en principes fondateurs ? Comment commettre à la fois une telle erreur de jugement et une telle insulte à l'éthique, aux valeurs que nous tenons tous pourtant, en haute estime, des valeurs d'entraide, de réussite collective... Même la nature, dans son amoralité, ne cesse de démontrer que souvent, pas toujours, mais souvent, les stratégies collectives l'emportent, et de loin.

On nous servait déjà « l'excellence » à toutes les sauces, « labex », « idex », et autres « equipex », et voilà maintenant la concurrence et la toute-puissance de sa main aveugle mises à l'honneur ?! Quel message envoyé par la « tête » du CNRS à ses propres troupes ! On a le choix : se sentir prêt à combattre, l'égo gonflé à bloc, pour être des quelques élus qui emporteront le gros lot, ou mis au rebut, comme chercheur médiocre, dans l'attente d'une retraite incertaine et de toute façon non méritée. Mais comme ils sont loin du monde réel avec ces idées-là ! Comme ils sont loin de cette belle ambivalence dans laquelle nous nous trouvons tous : il y a, bien sûr, de bons et de mauvais jours, il y a en chacun de nous des zones de compétences et des zones fragiles, il y a entre nous, rêveurs ou pragmatiques, des complémentarités, et c'est quand nous travaillons ensemble que cela fonctionne, que nous pouvons remplir notre mission : chercher. Non pas mettre au point le tout nouveau gadget à breveter au plus vite, à « valoriser », mais chercher. Du mieux possible, sans traîner bien sûr, mais sans certitude quant à la durée du voyage ou sa destination.

Communication

Communiquer, mettre en mots et en images, les résultats de nos expériences et de nos réflexions, est à l'évidence une de nos missions fondamentales ; une mission avec laquelle je me suis toujours senti plutôt à l'aise⁴. J'ai plaisir à rédiger les articles destinés à mes pairs, qui fondent l'unité de base de toute « production scientifique », notamment parce qu'ils m'offrent une occasion d'organiser résultats et idées, de séparer le bon grain de l'ivraie, ce que je garde et ce que je mets au rebut. Mais ce terme de « communication » désigne autre chose pour la plupart d'entre nous : la transmission au « grand public ». Comme s'il existait une frontière entre ceux qui pratiquent la science et le reste du monde... À mes yeux, il s'agit dans tous les cas du même exercice : trouver les mots ou les images qui pourront traduire une idée de mon propre langage vers celui d'un autre ; trouver des dénominateurs communs entre ma pensée et celle d'autrui pour la transmettre avec suffisamment peu de malentendus, de « distorsion du signal », pour être compris, et aussi pour convaincre du bien-fondé de mon propos. Car il

³ Je fais référence, par exemple, au souhait d'une réforme « inégalitaire... darwinienne » formulé par le « PDG » du CNRS...

⁴ Me voilà d'ailleurs, depuis Janvier 2020, « correspondant communication » du LBBE auprès du CNRS

s'agit bien de cela : la communication scientifique ne vise pas seulement à exprimer une expérience subjective, trouvant en elle-même sa propre valeur, elle vise à confronter, à comparer, à infléchir. C'est alors nécessairement un processus à double sens : si je cherche à infléchir la pensée de l'autre, c'est que je suis prêt aussi à infléchir la mienne ; j'y trouverai même un plaisir plus grand.

Plus l'auditoire est éloigné de ma propre culture, plus l'exercice est difficile, mais plus il peut être profitable. Si je discute avec mon voisin ou ma voisine de bureau (ce que je fais régulièrement et avec plaisir), je vais pouvoir user à outrance de notre jargon commun, de tous ces concepts que nous partageons plus ou moins explicitement. Je pourrai ainsi gagner du temps, aller plus vite, et sans doute plus loin, mais sur des bases non questionnées. Mes collègues et moi-même partageons le même vocabulaire, mais aussi les mêmes présupposés, les mêmes choix de mots, de catégories, faits par d'autres bien avant nous. Nous partageons les mêmes outils, mais aussi les mêmes erreurs. Un exemple. Essayez de parler d'hérédité au café du coin, et vous ne pourrez faire l'impasse d'une explicitation de cette idée que la génétique n'est qu'une partie de l'histoire. Vous ferez (peut-être...) face alors à des regards pétillants, prêts à en découdre sur le thème de « ah oui l'épigénétique... » et « Darwin avait tout faux », propos certes flous et potentiellement agaçants, mais propos stimulants, qui vous imposeront de clarifier en quoi l'hérédité non génétique change ou ne change pas la donne, en quoi Darwin n'avait finalement pas tout faux... Essayez, comme j'en ai eu l'occasion improbable, de parler d'exobiologie dans une maison de retraite pour religieuses, et vous en viendrez peut-être à initier un projet « d'exobiologie terrestre » (cf. NSBeLife)...

Je ne cache pas ma grande admiration pour certains, passés maîtres dans cet art de transmettre des idées complexes au plus grand nombre, c'est-à-dire notamment à moi-même. Je les remercie vivement ici pour ce qu'ils nous offrent, pour ces instants lumineux, ces fenêtres ouvertes sur d'autres horizons. Ils viennent bousculer ce lieu commun selon lequel le « savoir » scientifique serait désormais trop grand, trop « complet » pour être embrassé par un seul. Il ne s'agit pas de comprendre la relativité générale ou la mécanique quantique aussi bien qu'un Einstein ou un Schrödinger, mais de partager avec eux l'essence de ce qu'ils ont « compris », non pas les détails, mais les principes, les leçons que leur ont inspirées ces détails. C'est ainsi que j'ai pu toucher du doigt une idée comme « la perception tridimensionnelle du monde est une construction mentale » ou « il n'y a pas *d'avant le big bang* car le temps n'existe pas sans espace ». Plus proche de mes considérations habituelles, j'ai pu apprendre par exemple que l'on mésestime toujours l'ampleur des « connaissances », des « capacités », de ceux que l'on ne comprend pas nous même. Je pense ici à une certaine émission de radio, qui nous racontait que les bourdons savent parfois résoudre des problèmes techniques (comme tirer sur une ficelle pour accéder à du nectar), mais surtout, savent apprendre à les résoudre en regardant d'autres faire (Ameisen, 2016b). Ou une autre, qui m'a appris plus récemment que les fleurs peuvent entendre les abeilles et produire plus de nectar à leur approche (Ameisen, 2019). Ces idées et ces « résultats scientifiques » sont simples, mais les expériences qui les sous-tendent sont élégantes, et surtout, elles nous enseignent qu'il « fallait y penser » : il fallait envisager

que les bourdons puissent apprendre ou que les fleurs puissent entendre, pour tester ensuite ces hypothèses. Il fallait d'abord l'imaginer. J'en viens à considérer les limites de l'imagination comme l'une des principales limites de l'activité scientifique.

Conflits et coopération

Conflit et coopération constituent les deux facettes des interactions biologiques. À ce titre, ces concepts sont au cœur de mes recherches et doivent être explicités ici ; notamment pour préciser l'usage particulier qui est fait de ces termes en biologie évolutive. Comme beaucoup d'autres dans ce domaine (Strassman *et al.*, 2011) je tends à nommer « conflit » toute situation représentant une divergence d'intérêts évolutifs, c'est-à-dire toute situation où les valeurs sélectives de deux entités sont corrélées négativement, par une relation de causalité plus ou moins directe. Cette définition est évidemment très large, mais nous limiterons notre attention à un sous-ensemble très particulier de situations, celui des « conflits génétiques », des conflits prenant place à l'intérieur même des organismes, là où, par défaut, on n'attendrait que coordination et harmonie. On pourrait assez naturellement définir la coopération de manière également large et symétrique : toute situation où les valeurs sélectives de deux entités sont corrélées positivement. Mais ce n'est pas l'usage. On limite plutôt ce terme à des situations plus particulières, des situations où la corrélation positive des fitness est le produit d'une sélection *pour* des effets mutuellement bénéfiques et *malgré* des coûts, des pertes directes, pour chacun des partenaires. On exclut ainsi les situations où les corrélations positives des fitness ne sont qu'un effet secondaire, non directement soumis à la sélection, que d'autres nomment *byproduct mutualism* (Sachs *et al.*, 2004), pour se limiter aux cas où la coopération est à priori paradoxale, là où il y a « quelque chose à expliquer ».

Parlons tout d'abord de coopération. La théorie propose deux grandes catégories d'explications à ce phénomène, que j'ai déjà évoquées : la sélection de parentèle d'une part, qui permet d'expliquer l'évolution de la coopération entre apparentés, et la dépendance d'autre part, qui nous permet d'expliquer les symbioses mutualistes (Sachs *et al.*, 2004). La sélection de parentèle est cette idée si élégante, exposée notamment par William Hamilton (1963) mais présente en substance chez des auteurs antérieurs (Fisher, 1930; Haldane, 1932), selon laquelle les gènes déterminant des traits altruistes, c'est-à-dire bénéfiques au receveur mais coûteux pour le donneur, sont sélectionnés si l'apparentement génétique entre le donneur et le receveur est suffisamment élevé ; plus exactement, suffisamment plus élevé que l'apparentement moyen dans la population. En d'autres termes, l'altruisme entre apparentés serait paradoxalement le fait de « gènes égoïstes », sélectionnés pour leurs effets positifs sur d'autres copies d'eux-mêmes, se trouvant chez des apparentés, mais délétères pour leur porteur lui-même. Dans cette perspective, la sélection de parentèle peut être considérée comme une des plus belles démonstrations de la pertinence d'une vision « gène-centrée » de l'évolution, selon laquelle la sélection naturelle s'appliquerait principalement (exclusivement selon certains) aux

unités élémentaires de réplication. Le concept de « fitness inclusive » émane directement de cette théorie : pour comprendre la dynamique évolutive d'un allèle (la direction de la sélection, pour ou contre cet allèle) il convient de considérer non seulement son effet phénotypique direct (sa fitness au sens classique) mais également ses effets indirects, sur les apparentés, qui contribuent aussi à sa « fitness inclusive ».

La sélection de parentèle constitue un outil conceptuel majeur de la biologie évolutive. Elle permet notamment d'expliquer l'extraordinaire degré de coopération entre cellules au sein des organismes pluricellulaires ; cellules issues de mitoses et montrant par conséquent un degré d'apparentement maximal. Elle explique aussi l'émergence de l'eusocialité, version extrême de la socialité où la répartition des tâches va jusqu'à la reproduction même, qui devient l'apanage, le privilège (ou la lourde tâche, selon la perspective), d'une seule lignée d'individus. Ces « rois et reines » constituent les analogues, à une nouvelle échelle d'organisation, de la lignée germinale des organismes. Selon certains, c'est cette même idée de sélection de parentèle, ce même cadre théorique, qui offrirait la meilleure formulation de la « sélection de groupe », c'est-à-dire de l'émergence ou du maintien de traits qui seraient bénéfiques à de larges ensembles d'individus, comme les espèces, ou peut-être des groupes plus vastes encore, et pourtant délétères à l'échelle individuelle. Mais il y a là un débat qui mérite que l'on s'y attarde, notamment pour la richesse de ses implications épistémologiques.

La reproduction sexuée, qui implique à chaque génération un processus de méiose et une fécondation, reste à mon sens l'exemple le plus frappant d'un « trait » bénéfique au groupe mais délétère à l'échelle individuelle. Il est établi de longue date qu'un tel processus de reproduction, impliquant l'union de deux génomes, issus d'un mâle et d'une femelle, contribuant de manières très inégales, en termes de ressources, aux chances de survie de la descendance, constituent un coût majeur à l'échelle des individus (Maynard Smith, 1978). La théorie indique plus précisément que si les mâles ne contribuent à la survie de la descendance qu'à travers leur génome (ce qui est souvent le cas) les succès reproducteurs des lignées sexuées et parthénogénétiques vont du simple au double. La prépondérance de la reproduction sexuée ne semble donc attribuable, pour une large part, qu'au bénéfice à long terme qu'elle offre aux groupes où la parthénogénèse ne l'a pas supplantée : une plus grande efficacité de la sélection due à la recombinaison, et donc un risque d'extinction moindre.

Je n'ai pas vu naître le débat sur la sélection de groupe, sur sa formulation, son champ d'application, ou sur la validité même de ce principe. Je suis entré en science à une époque où il semblait tranché de manière radicale, à la lame effilée du « gène égoïste » : les traits bénéfiques au groupe ne pouvaient se maintenir car la sélection au plus bas niveau était redoutablement plus efficace. Le premier « tricheur » venu, qui jouerait une stratégie plus rentable à l'échelle individuelle, envahirait le système, empêchant la sélection de groupe d'être effective (Ridley, 1996). L'idée qu'un caractère pouvait exister « pour le bien de l'espèce » aurait à cette époque été éliminatoire à l'examen. Elle se voyait reléguée au rang de brève de comptoir, de confusion majeure, aux côtés d'autres inepties, d'autres idées honteuses comme « l'évolution lamarckienne » sur laquelle je reviendrai (cf. « Héritéité »). Mais à l'évidence, quelque chose

gênait aux entournures. On devait bien parler du « paradoxe du sexe », d'avantages à long terme, de risques d'extinction, etc... En somme on devait parler de sélection de groupe sans la nommer. J'ai vu apparaître alors la « sélection de clade » (Hurst & McVean, 1996) une sorte de sélection de groupe relookée ou peut-être, pour être moins railleur, une sélection de groupe précisée, aux contours mieux définis. Et j'ai vu la « sélection multi-échelles » s'imposer comme concept majeur selon certains (Nowak *et al.*, 2010), incorporant la sélection de groupe comme processus tout à fait plausible et acceptable.

Je crois voir dans cette histoire un processus épistémologique sans doute assez habituel puisqu'observé à plusieurs reprises dans ma courte expérience. L'idée que certains caractères des êtres vivants étaient là « pour le bien de l'espèce » constituait visiblement, dans les années 50 ou 60, un lieu commun, une « évidence ». La théorie a montré alors que c'était pourtant une idée mal fondée, une idée trop souvent fausse. Les spécialistes de la question n'ont pas préconisé un rejet total de cette idée, mais la « communauté » dans son ensemble, au moins pour un temps et dans sa majorité, n'a pas su faire la part des choses. En tâchant de se débarrasser d'un vrai problème, le « bien de l'espèce à tout va », elle a visiblement jeté le bébé avec l'eau du bain, en omettant que la sélection de groupe pouvait, dans certaines conditions assez restrictives, être aussi une idée juste. J'ai pu faire ce constat à plusieurs occasions : il me semble que la science, la communauté scientifique, ne fait pas dans la dentelle. Elle devrait, elle pourrait, elle en a techniquement les moyens, mais d'autres forces sont à l'œuvre que la seule rationalité et la nuance. Et peut-être en effet n'y a-t-il pas d'autre moyen que cette radicalité pour faire sortir de nos têtes dures de mauvaises idées.

Mais revenons au lien évoqué plus haut entre la sélection de groupe, ou, pour utiliser ce terme plus général, la « sélection multi-échelles » et la sélection de parentèle. La sélection de groupe ayant refait surface sous un jour acceptable, ses conditions d'application ont pu être précisées, et le débat s'est subtilement déplacé : elle pouvait en effet parfois être à l'œuvre, mais ce n'était alors rien d'autre que de la sélection de parentèle. Il se trouve en effet qu'une équivalence mathématique a pu être établie entre une formalisation de type « sélection de parentèle », fondée sur la fitness inclusive, et une formalisation plus typique de la sélection multi-échelles, fondée sur la fitness des groupes eux-mêmes (Wade, 1985). On aurait pu penser assister alors à des embrassades, une grande réconciliation, mais non (Kohn, 2008). Cette persistance de la controverse alors même que les deux approches sont reconnues comme mathématiquement équivalentes nous donne une autre leçon épistémologique : la controverse parle d'autre chose ; soit de considérations non scientifiques, par exemple de batailles d'egos ; soit de subtilités que les modèles mathématiques ne capturent pas. Elle porte, selon Samir Okasha (2015), sur la causalité : ces deux approches nous proposent deux explications causales distinctes, elles impliquent des causes différentes produisant des effets similaires, d'où leur équivalence mathématique. Elle porte aussi, selon moi, sur le sujet qui nous préoccupe ici en premier lieu : l'individualité, ou plutôt, les individualités ; les reconnaître comme des réalités tangibles, discrètes, des niveaux de sélections multiples mais identifiables, et qu'il convient de nommer, ou au contraire comme des variations continues sur le thème de la sélection de

parentèle, portant *in fine* sur la fitness inclusive du seul niveau de sélection véritablement pertinent : le réplicateur, le gène.

Considérons l'individu pluricellulaire. Comme mentionné plus haut, la sélection de parentèle nous donne une explication très convaincante de l'émergence de la pluricellularité : du fait de la clonalité de l'ensemble, la répartition des tâches peut être sélectionnée, et mener à la différenciation de tissus spécialisés dans des fonctions de croissance, de survie, ou de reproduction. À terme, nous obtenons ce que nous nommons un organisme, un individu : il nous paraît pertinent de penser l'ensemble comme un tout, et d'attribuer notamment des fonctions à ses différentes composantes. Sans que le lien soit explicité, cette vision correspond à une perspective « sélection multi-échelle » qui nous invite à penser les traits comme influençant la fitness du « groupe » c'est-à-dire ici, de ce que nous nommons « l'organisme ». Au contraire, la perspective « sélection de parentèle » nous inciterait à penser les traits comme ceux des « individus », c'est-à-dire en l'occurrence, des cellules, influençant leur fitness inclusive. Bien sûr, il s'agit d'un cas extrême. Les « groupes » sont rarement des ensembles clonaux, et encore plus rarement des ensembles si clairement délimités spatialement, et au sein desquels se manifeste un si haut degré de coopération et de répartition des tâches. Mais le principe pourrait, il me semble, s'appliquer à toutes les échelles. Au contraire de la sélection multi-échelles, la sélection de parentèle se focalise sur les unités élémentaires, et se refuse à allouer une « fitness » aux échelles d'organisation supérieures. En ce sens, la sélection de parentèle est peut-être plus abstraite, mais aussi plus générale. En se focalisant sur l'unité de sélection élémentaire, l'unité de réplication, elle peut intégrer, mais sans les nommer explicitement comme de nouvelles « individualités » les échelles d'organisation supérieures. Nous reviendrons sur cette idée dans un tout autre contexte, celui des origines de la vie, contexte dans lequel j'en suis aussi venu (comme par hasard...) à considérer l'émergence de l'individualité comme un concept central.

Après cette présentation de la sélection de parentèle, et quelques digressions concernant ses liens avec la sélection de groupe, nous n'en avons pas terminé avec l'évolution de la coopération, puisqu'il nous reste à en discuter l'autre grand pan, le principe qui nous permet d'expliquer l'émergence de la coopération entre non apparentés, que j'ai nommé « la dépendance ». Si la sélection de parentèle est clairement nommée dans la littérature, « la dépendance » n'est pas classiquement constituée comme un principe général. On tend plutôt à distinguer différents types de situations, comme celles fondées sur « la récompense » des partenaires les plus coopératifs ou la « fidélité des partenaires », c'est-à-dire une forme de cotransmission au cours des générations (Sachs *et al.*, 2004). À mes yeux, il est pourtant éclairant de réaliser que ces différentes situations illustrent toutes la même idée plus générale : l'interdépendance sélectionne la coopération, elle en constitue le terreau.

Imaginons un organisme parasite, par exemple une bactérie infectant un insecte, infectieuse et légèrement pathogène. Notons que la bactérie n'est pas directement sélectionnée pour ses effets délétères, mais seulement pour sa capacité à se reproduire efficacement. Ceci peut impliquer par exemple une multiplication rapide assortie d'une forte capacité infectieuse,

trajectoire qui mènerait typiquement à une virulence élevée comme effet secondaire regrettable. Mais la sélection agissant sur la bactérie pourrait aussi mener à une multiplication plus lente, qui permette une plus longue survie de l'hôte, et donc plus de possibilités de transmissions, notamment à sa descendance même, une trajectoire qui pourrait mener à une virulence faible, voire à des effets bénéfiques. De nombreux paramètres peuvent influencer ces trajectoires, mais supposons ici que nous ayons affaire à un symbiote peu virulent et très fréquent dans la population ; supposons même qu'il soit fixé, que tous les hôtes soient porteurs. À ce stade, le symbiote est dépendant de son hôte : sa propre fitness est accrue si l'hôte produit plus de descendants, mais il peut néanmoins conserver un coût, notamment s'il présente une certaine capacité infectieuse.

Côté hôte, la sélection tend à réduire le coût associé à l'infection, soit en la supprimant, on parlerait alors de résistance, soit — et c'est la voie qui va nous intéresser ici — en la tolérant, c'est-à-dire en ajustant au mieux sa propre physiologie. Supposons par exemple que la bactérie capte et utilise un élément essentiel comme le fer. Une plus grande tolérance pourrait évoluer via une mutation de l'hôte générant une plus grande production du fer circulant. Notons qu'en l'absence de symbiotes, une telle mutation générerait une trop grande concentration de fer et serait délétère. Mais tous les hôtes étant infectés, elle est au contraire bénéfique. Et le tour est joué : ce simple évènement a généré une dépendance à double sens. Non seulement la bactérie produit plus de descendants si l'hôte produit plus de descendants, mais l'hôte produit aussi plus de descendants si tous reçoivent la bactérie dont ils ont maintenant besoin, en tant qu'élément régulateur de la concentration en fer circulant.

Cette petite histoire est inspirée de faits réels, ou plutôt d'une situation qui pourrait correspondre à un tel scénario, celle de la bactérie *Wolbachia* qui se trouve être indispensable à la reproduction de son hôte *Asobara tabida*, un Hyménoptère parasitoïde (Dedine *et al.*, 2001; Kremer *et al.*, 2009). Les détails diffèrent mais l'idée est la même : l'interdépendance actuelle serait le fruit d'une sélection pour la tolérance. Elle illustre l'un des nombreux chemins possibles vers l'interdépendance. On aurait pu aussi décrire des systèmes de « choix du partenaire » ou encore de « récompense » mais tous peuvent être conçus comme des variations sur le thème de la dépendance, comme différentes manières d'arriver à ce nouvel état ou dans une relation entre deux organismes A et B, une plus grande fitness de B génère une plus grande fitness de A, et réciproquement. Et ce nouvel état, ce point d'arrivée, est aussi un point de départ, vers l'évolution de la coopération au sens strict : à partir de ce point, toute mutation de A induisant une augmentation de fitness chez B est sélectionnée, et réciproquement. En d'autres termes, l'interdépendance constitue un point de départ vers la coopération, c'est-à-dire vers encore plus d'interdépendance, dans une sorte de rétroaction positive qui pourra mener à des degrés d'intégration si élevés que la chimère ne sera plus identifiable comme telle. Pensons à nos mitochondries, à l'évidence des parts de nous-mêmes, qui restent néanmoins identifiables comme des éléments d'origine exogène. Pensons donc aussi à tous ces autres symbiotes dont l'origine exogène s'est effacée, qui nous apparaissent aujourd'hui simplement

comme les éléments d'un tout : les différents compartiments cellulaires, les différentes régions génomiques, les différents gènes eux-mêmes.

Nous retrouvons ici un des thèmes principaux de mes travaux actuels, celui du transfert horizontal. Dans la mesure où les différentes régions du génome n'ont pas toujours été cotransmises, nous pouvons les envisager aussi comme les constituants d'une chimère. Il ne s'agit pas seulement d'un passé très ancien, où la composante horizontale de la transmission des génomes était peut-être prépondérante, mais du présent aussi. Le présent des innombrables lignées de bactéries et d'archées chez qui le transfert horizontal tient lieu de sexe, mais le présent aussi de nombreuses lignées eucaryotes, y compris animales, chez qui l'importance du transfert horizontal commence à peine à être révélée. Il s'agit aussi, tout simplement, de la reproduction sexuée, cette autre porte ouverte, non pas à l'interdépendance, mais à l'indépendance des différentes portions du génome. Ce qui nous amène au conflit, et plus précisément aux conflits génétiques.

Il règne au sein des organismes un degré de coordination tel qu'on pourrait être tenté d'y voir une orchestration parfaite, une coopération totale entre entités cotransmises et donc interdépendantes. Mais il ne peut plus nous échapper que la cotransmission n'est pas complète, si bien que l'interdépendance n'est pas totale. Un gène situé sur le chromosome X d'un mammifère ne sera jamais cotransmis avec un gène situé sur son chromosome Y. Plus généralement, un allèle, où qu'il se trouve sur le génome, ne sera jamais cotransmis avec son homologue, à moins d'un événement rare de recombinaison inégale. On l'aura compris, la reproduction sexuée, cet ensemble si élaboré et complexe d'événements qui président à la naissance d'un nouvel individu chez la plupart des eucaryotes, donne lieu à de potentiels conflits, ouvre une brèche dans l'individu. Et de nombreux phénomènes, de nombreux éléments du génome, qu'on qualifie « d'éléments génétiques égoïstes » s'y sont visiblement engouffrés. Ils constituent une proportion telle des génomes qu'il est difficile d'imaginer que l'individu lui-même n'en soit pas profondément bousculé, perturbé dans son fonctionnement, et possiblement, dans son identité.

La plupart de ces éléments ont été décrits de façons disparates, bien avant la maturation d'une théorie qui les présente comme diverses manifestations d'un même phénomène, la théorie des « conflits génétique » (Hurst *et al.*, 1996; Hurst & Werren, 2001; Burt & Trivers, 2006). La mise en lumière de cette « logique évolutive commune » a largement contribué à l'avènement de la vision gène-centrée de l'évolution évoquée plus haut. Aux côtés de l'explication de l'altruisme par la sélection de parentèle, elle en constitue à mes yeux une des plus belles illustrations. Pensons par exemple aux représentants les plus répandus des éléments génétiques égoïstes, et vraisemblablement les plus importants en termes d'implications évolutives : les éléments transposables. Ces derniers étaient connus depuis longtemps en tant que portions mobiles des génomes (McClintock, 1953) quand une explication convaincante de leur origine évolutive fut proposée (Doolittle & Sapienza, 1980; Orgel & Crick, 1980). On proposait soudain de concevoir ces éléments, pourtant partie intégrante des génomes, de la « substantifique moelle » des organismes, comme des agents infectieux, des « parasites ultimes », réduits à leur

plus simple appareil : des morceaux d'ADN n'ayant d'autre « raison d'être », d'autre fonction, d'autre pression sélective fondatrice, que cette capacité infectieuse.

La liste est aujourd'hui très longue, de ces éléments du génome dont l'origine évolutive semble reposer sur une autre échelle d'individualité que celle de l'organisme au sens classique. Citons seulement quelques exemples: des régions centromériques capables d'éviter les impasses que constituent les globules polaires (ces produits de méiose non destinés à la fécondation chez les femelles) ; des systèmes toxines / antidotes éliminant les spermatozoïdes qui ne les contiennent pas ; des mitochondries supprimant les parties mâles des fleurs et optimisant leur propre transmission ; et évidemment, des bactéries à transmission maternelle, telles que *Wolbachia* exploitant des stratégies similaires chez les arthropodes. On remarquera que ces éléments génétiques égoïstes peuvent aussi bien être des entités endogènes ayant exploité des failles des systèmes d'hérédité (comme les distorceurs méiotiques) ou des éléments exogènes (comme les mitochondries ou *Wolbachia*) ayant conservé une certaine indépendance, et dont les stratégies égoïstes constituent peut-être des vestiges d'une individualité presque effacée. Mais la frontière entre l'endogène et l'exogène est floue. Certains éléments transposables dérivent vraisemblablement d'anciens virus d'origine exogènes ayant perdu leur enveloppe, alors que d'autres, comme les SINEs sont issus de régions génomiques originellement non mobiles (Burt & Trivers, 2006). De même, si *Wolbachia* a originellement colonisé les arthropodes en manipulant leur reproduction, elle porte bien son titre de « parasite de la reproduction ». Mais si au contraire ces manipulations ont succédé à un long passé de symbiote mutualiste à transmission verticale, elles devraient plutôt être considérées comme des stratégies typiques d'éléments génétiques égoïstes.

Ainsi, on peut facilement basculer du monde des « conflits génétiques », de ces éléments du génome qui manifestent pourtant des stratégies égoïstes, au monde des conflits tout court, le monde des parasites et de leurs hôtes, des prédateurs et de leurs proies. Et cette bascule s'opère autour du concept de cotransmission : a-t-on affaire à des éléments cotransmis, des éléments d'un même génome, dont on attendrait qu'ils coopèrent, ou au contraire à des éléments dont les reproductions sont indépendantes, des compétiteurs, des adversaires en puissance ou avérés ? Des gènes non mobiles, nous attendons à priori qu'ils coopèrent, mais la reproduction sexuée rend leur liaison incomplète, et ouvre une porte au conflit. Une porte visiblement petite, puisque les organismes sont encore identifiables comme tels, puisqu'une part importante des traits qu'ils manifestent semblent adaptatifs à leur échelle : manger, boire, respirer... Mais est-elle si petite ? Les éléments transposables représentent à eux seuls plus de la moitié de notre génome, et beaucoup plus encore dans de nombreuses espèces. Leurs implications évolutives sont énormes. Ils génèrent en permanence des mutations de tout ordre. Des copies particulières de ces éléments sont régulièrement domestiquées dans des fonctions diverses, adaptatives à l'échelle des organismes. Leur mobilité même peut se trouver domestiquée et donner lieu à l'émergence de phénomènes non négligeables comme l'immunité

acquise ou le maintien des télomères⁵. La liste est longue des ces allers-retours entre différents niveaux de sélection, les uns constituant pour les autres à la fois des perturbations et des sources inépuisables d'innovations.

Il y a le sexe donc, qui ouvre une porte, petite ou grande, sur le conflit. Et il y a cet autre phénomène, dont l'importance est reconnue chez les bactéries et les archées, et peut-être trop négligée chez les eucaryotes : le transfert horizontal. S'il existe une voie de sortie, est-elle souvent empruntée et par qui ? Uniquement par les éléments transposables, qui y semble prédisposé par leur mobilité intrinsèque ? Ou aussi par des gènes supposés non-mobiles ? Et cette capacité à être transférée pourrait-elle aussi être une cible de la sélection, la manifestation d'un niveau de sélection opérant sur toutes les portions du génome ? Vaste question, à laquelle le projet Horizon n'apportera qu'une brique de premiers éléments de réponse : une vision un peu plus complète de ce qui dans un génome peut se déplacer entre différentes lignées, et à quelle fréquence ; mais une vision limitée à un groupe particulier d'organismes : les parasitoïdes et leurs victimes Lépidoptères. Apport modeste donc, mais utile et nécessaire à un plus vaste projet, qui viserait à préciser les contributions respectives des différents niveaux de sélection à l'œuvre dans les génomes.

Critique constructive

J'aime discuter et critiquer le travail de mes pairs et je me dis parfois que si cette activité constituait un « métier de la recherche » à part entière, ce pourrait être le mien. Mais ce n'est pas le cas, et le temps passé à ce genre d'activité relève plutôt du bénévolat, de l'altruisme. Nous tendons tous, au quotidien, à réclamer plus de temps, plus de moyens, pour nos activités propres, et à traîner la patte pour les échanges collectifs. Est-ce bien raisonnable ? Ne serait-il pas judicieux de passer plus de temps à discuter, à réfléchir, et moins de temps à produire (à grands frais) des données, encore des données, toujours des données...⁶ Le rôle d'éditeur associé, que j'ai endossé depuis 2019 auprès du journal *Evolution*, et plus généralement l'évaluation des manuscrits en tant que *reviewer*, constituent des occasions de mettre à profit ce penchant pour la « critique constructive ». Mais force est de constater que « constructive », elle ne l'est pas toujours. L'éditeur associé doit faire le sale boulot de « trancher », en distinguant si possible ce qui relève d'une critique juste, d'une inimitié jalouse, ou d'un brin de paresse intellectuelle. Le *reviewer* est un peu pressé (d'où la paresse) et sait que ses commentaires seront le plus souvent adroitement contournés. La publication des évaluations est une piste intéressante, mais la perte de l'anonymat comporte aussi son lot de défauts, dont l'essentiel est qu'elle peut conduire à des commentaires complaisants, plus stratégiques que neutres. Il reste,

⁵ Mais notons que la contribution des éléments transposables au maintien des extrémités des chromosomes pourrait aussi, finalement, relever d'une stratégie égoïste (Saint-Leandre *et al.*, 2019)

⁶ Comme nous y invite le collectif « slow science », cf. <http://slow-science.org/>

bien sûr, de belles exceptions. « L'évaluation par les pairs » tend alors vers sa forme idéale, celle d'une coopération désintéressée, où les egos sont à la fois respectés et tenus en respect.

Darwin 2009

J'ai eu l'occasion de l'évoquer plus haut : l'année 2009, bicentenaire de la naissance de Charles Darwin, cent cinquantième de la publication de « L'origine des espèces », a été l'occasion de nombreuses célébrations en l'honneur de cet homme et de sa contribution fondatrice à la théorie de l'évolution. J'ai eu plaisir à y prendre une part active, et à donner libre cours à des envies de diffusion scientifique envers le « grand public », notamment en tant que commissaire, avec mon collègue Vincent Daubin, de l'exposition « Évolution, rÉvolution » du parc de la Tête d'Or, organisée par le jardin botanique de la ville de Lyon. De cette exposition sont restés quelques vestiges qui agrémentent notre laboratoire et notre université. Le « buisson du vivant » mentionné plus haut, une sculpture métallique réalisée par Samuel Lagannier, est visible dans le bâtiment Mendel, où elle côtoie les étudiants pendant leur pause déjeuner. Dans l'enceinte même du laboratoire, nous avons conservé une sculpture en bois représentant cette ébauche révolutionnaire d'un arbre du vivant, par Darwin, dans un de ses carnets de notes, précédé du fameux « *I think...* ». La sculpture, de près de 10 mètres de haut, ne pouvait évidemment pas entrer dans le couloir, si bien qu'elle y est exposée sous une forme « désossée », qui lui donne des airs de question en suspens, une image assez juste de nos connaissances actuelles dans ce domaine, en renouvellement permanent... Quant au « *I think* » en néon rouge, il orne une de nos salles café, en guise de source d'inspiration. Il y a eu aussi la « dérive graphique » mentionnée plus haut, cette illustration du principe de coalescence, réalisée par Léo Lescop. Il y a eu enfin des dizaines de panneaux, qui visaient à donner aux visiteurs une lecture simplifiée mais nuancée de la théorie de l'évolution. J'ai pour projet de leur donner une seconde vie dans le cadre d'une exposition virtuelle.

Dérisoire

Tandis que dehors, « le grand incendie » fait rage, que les crises écologiques, sociales, sanitaires et politiques frappent de toute part, qu'un devoir de vigilance et d'engagement se fait de plus en plus évident, certains continuent à s'interroger sur des sujets comme « le sexe des papillons » ou « les contours flous de l'individu ». Quelle place laisser à de tels questionnements, qu'on pourrait légitimement juger dérisoires dans un tel contexte ? Je me suis posé cette question aussi en apprenant, à l'occasion des 80 ans du CNRS, que ce dernier avait été créé le 19 octobre 1939. N'y avait-il donc pas, à l'aube de la seconde guerre mondiale, d'autres priorités ?

Je ne suis pas seul à ressentir ce malaise, cette impression de ne pas consacrer mon temps et mon énergie à des questions, des causes, qui le mériteraient. Cette impression aussi d'être au chaud à la bonne place, de profiter d'un système sans lutter suffisamment pour qu'il

profite aussi à d'autres, ou pour qu'il tienne simplement debout pour les générations à venir. Certains de mes collègues y voient une raison suffisante pour infléchir leurs travaux de recherche, pour étudier par exemple les causes du grand « collapse » annoncé et ses éventuelles solutions. À ce jour, force est de constater que ce n'est pas mon cas. Je suis pourtant assez libre dans l'orientation de mes travaux. Je pourrais même, en me consacrant, disons, au réchauffement climatique, bénéficier des vastes crédits alloués à juste titre à cette question hautement prioritaire.

Il y a là un certain goût de l'inutile, une certaine attirance envers la poésie des questions existentielles, loin des contingences bassement matérielles. Il y a peut-être aussi une forme de paresse, ou de peur, comme un refus d'être trop bousculé en regardant les choses bien en face... Un besoin de stabilité, de confiance du lendemain, pour être bien, tout simplement, et pour partager ce bien être avec mon entourage. Une certaine passivité donc, mais dont je pourrais aussi prétendre qu'elle constitue un mode d'action à part entière, à une échelle très locale. Car si « les grandes solutions » me semblent incertaines et inaccessibles, je peux au contraire avoir prise, de manière positive et tangible, sur le monde qui m'entoure, sur mes proches, mes amis, mes collègues... Ce que je vois à cette échelle-là me semble paradoxalement très éloigné du « grand incendie ». Je vois beaucoup de prises de conscience sur tous les plans, psychologique, écologique, social ; beaucoup de respect, de subtilité. Alors, sans nier une certaine urgence globale, j'essaie de ne pas être avalé par ce sentiment d'urgence, de garder à l'esprit que cette image angoissante du « grand monde » est aussi le fruit d'une distorsion médiatique ; une image déformée de tous les petits mondes qui le constituent, dans lesquels chacun, ou presque, fait vraisemblablement de son mieux.

Dérive génétique

Je me devais de dédier quelques paragraphes à la dérive, au moins par souci d'équité avec son *alter ego*, la sélection... Nous avons déjà évoqué la coalescence, mais ces concepts ne sont évidemment pas équivalents, puisque la sélection aussi peut accélérer la coalescence, ou au contraire la freiner. J'aime la dérive, notamment parce qu'elle me rappelle combien je peux avoir parfois la tête dure et mal remplie... Étudiant passionné de biologie évolutive, je cherchais partout des « logiques darwiniennes » des hypothèses adaptatives pour expliquer ceci ou cela, et versais volontiers à cette époque dans l'adaptationnisme. On a alors tenté de m'apprendre la dérive, et je n'ai rien compris. J'étais étudiant de 3^{ème} année, et en repensant à ce cours, je me donne des circonstances atténuantes ; on aurait pu s'y prendre autrement, nous amener un peu plus facilement au fait. Mais il est clair aussi que je n'ai pas fait l'effort quand je me suis dit, en bref, « foutaises, ce qui compte en biologie, c'est la sélection ». Un élément qui m'avait échappé alors, et qui me semble aujourd'hui central, essentiel, est cette idée que la dérive, cette fluctuation aléatoire des fréquences alléliques, s'applique *aussi* sur la variation non-neutre, et ce d'autant plus que les populations sont petites. Je n'avais pas compris alors que

tout allèle pouvait, d'un simple changement de taille efficace, basculer d'un statut « effectivement neutre » à un statut « effectivement adaptatif ou délétère ». Je n'avais pas saisi non plus à quel point les substitutions neutres ou effectivement neutres parsemaient nécessairement le chemin de toute évolution phénotypique, qu'il était de ce fait impossible de délimiter les champs d'actions de la dérive et de la sélection, de considérer que la dérive ne contribuait en rien à l'évolution adaptative. Elle n'en est pas la cause, certes, mais elle fait partie intégrante du processus. Bref, la dérive m'avait échappé, dans toute sa splendeur, toute son élégance, toute ses implications. Je n'ai de cesse, depuis, de corriger le tir, et rejoins volontiers Michael Lynch pour considérer la dérive comme la référence, l'hypothèse par défaut, le modèle nul (Lynch, 2007). Elle est la trame de fond, l'inévitable aléatoire, sur laquelle se joueront peut-être aussi, çà et là, quelques événements déterministes.

Drosophiles

J'ai, depuis assez longtemps, abandonné les êtres vivants. Je n'ai pas totalement basculé du côté de la « bioinformatique » ou de la théorie pure, puisque je continue à produire des données à partir d'un matériel biologique, un matériel directement issu du terrain, mais je me suis éloigné des élevages, de leurs caprices, des expériences rendues unijambistes suite à telle ou telle panne de chambre climatisée, à tel nouveau champignon, acarien, virus... Bref, je n'ai pas conservé que de bons souvenirs de mon expérience de chercheur-éleveur, éleveur de *Drosophiles* en particulier. Je leur dois pourtant une fière chandelle, puisqu'elles se sont prêtées au jeu pendant ma thèse. Elles ont été bien pratiques, et continuent de l'être pour des collègues proches. Et l'odeur de leur milieu d'élevage, qui indispose les novices, me manque depuis que j'ai changé d'étage. Je devais donc ici un petit hommage, à « la » *Drosophile* (comprendre ici, *Drosophila melanogaster*, le modèle par excellence, mais aussi toutes ses sœurs, cousines, proches ou lointaines).

Si je l'ai abandonné, de même que toute autre lignée vivante, c'est peut-être un peu par paresse, par souci pratique, pour éviter les indispensables visites au labo le dimanche, pendant les vacances, ou les inévitables « petits » accidents expérimentaux mentionnés plus haut, mais pas seulement. Je dois avouer un certain malaise. Je me suis dit un jour, cela paraîtra peut-être incongru, mais je me suis dit un jour que pour connaître vraiment mon sujet d'étude, qui était alors *la drosophile*, il faudrait plutôt que ces mouches, toutes ces mouches, je puisse les nommer par leur prénom... Cette boutade résonne encore en moi comme une sorte de petite révélation⁷. Elle me rappelle, d'abord, que oui, je commets nécessairement un péché de simplification, de catégorisation abusive, quand je parle de *la drosophile*, que tout ou presque m'échappe quand je parle d'un être si différent ; que si elle pouvait parler, elle me dirait à quel point je me fourvoie quand je la décris, elle ou ses comportements, avec mes propres termes, mes propres valeurs. Elle me dirait aussi peut-être qu'il n'est pas juste de l'élever dans des

⁷ Que d'autres avaient déjà vécu bien sûr, par exemple à propos de chauves-souris (Nagel, 1974)

conditions où la nourriture est certes abondante (sauf en cas d'oubli malencontreux de quelques tubes sur une étagère...), mais où l'environnement est si éloigné de la nature, qu'il en résulte forcément une forme de souffrance, un stress. Je n'en suis pas au stade de l'anti-specisme, à vouloir reconnaître à toute forme de vie un droit moral qui devrait obligatoirement être pris en considération sous peine de faute éthique. Je continue à prendre des douches et à désinfecter mes plaies, sans aucune considération pour la souffrance des bactéries qui s'y trouvent. Mais je m'interroge : où sont les limites du statut moral des êtres vivants ; quelque part au-delà des mammifères ? Ou faudrait-il inclure tous les deutérostomiens ? Et pourquoi s'arrêter là ? Je laisse paresseusement cette question aux générations scientifiques (et civiles...) futures : au train où vont les choses (malgré quelques détours...) vers une juste reconnaissance des droits de « l'autre », du « différent », elles ne pourront pas y couper.

Enseignement

J'aime enseigner. En tant que chercheur CNRS, cette activité ne fait pas partie de mes prérogatives premières. L'institution nous y encourage cependant, mais de manière un peu paradoxale, générant aussi un certain malaise, en tout cas une certaine confusion, que j'aimerais décrire ici. Nous avons dans nos laboratoires, dans mon bureau par exemple, des enseignants chercheurs et des chercheurs. Les premiers ont une charge de 192 heures d'enseignement par an, sans compter tous les à-côtés (préparation des cours, copies à corriger, surveillance d'examen, organisation des enseignements, etc...). Quiconque a déjà enseigné ne serait-ce que 6 heures dans une semaine, c'est-à-dire la moyenne théorique d'un enseignant chercheur, sait à quelle point cette activité est énergivore et chronophage (deux termes à la mode, d'ailleurs). Les seconds ne sont chargés que « de chercher » ; ils ont, sans aucun doute, une vie professionnelle moins contrainte. Ils peuvent, évidemment, selon leur choix, leurs ambitions, leur sens du collectif, prendre en charge bien d'autres activités, et se retrouver eux-aussi en surchauffe, mais il n'en demeure pas moins que leurs missions sont différentes. Certains vivent ces différences comme des injustices, d'autres pas. Voici en tout cas un premier sujet de malaise potentiel. Une comparaison internationale nous indique très clairement que la charge, en nombre d'heures auprès des étudiants, des enseignants-chercheurs français est très élevée en comparaison de nos collègues étrangers. Ceci est sans doute imputable en grande partie au caractère « ouvert à tous » de notre université, dont il ne se s'agit pas ici de discuter la valeur, mais qui gonfle nécessairement ses effectifs. Aussi sans doute à l'emploi du temps très chargé des étudiants, en nombre d'heures hebdomadaires auprès des enseignants, qui pourrait être réduit au profit d'activités plus autonomes, comme c'est le cas notamment dans le système britannique que j'ai connu comme étudiant. Mais par ailleurs, l'existence d'un corps de chercheurs *n'enseignant pas du tout* (en tout cas sur le papier), est aussi vraisemblablement en cause. Une des manières de corriger ce « petit » déséquilibre est d'encourager les chercheurs à enseigner eux aussi. S'ils enseignent beaucoup, c'est-à-dire plus de 64 heures par an (le « beaucoup »

ferait rire jaune quelques collègues...) ils peuvent même prétendre à une prime, prime qui s'ajouterait au salaire qu'ils sont en droit de recevoir pour leurs heures d'enseignement...

C'est là aussi que le bât blesse, en tout cas c'est ici que je me sens personnellement le plus mal à l'aise. J'aime enseigner. Je suis notamment disposé à enseigner à des étudiants de premier cycle, évitant ainsi, et sans m'y forcer (j'adore le b.a.-ba) de réserver mes efforts aux « meilleurs étudiants », aux « meilleurs cours » ; tendance qui pourrait m'être reprochée, et à juste titre. Mais il y a l'épineuse question de la rémunération... Pour enseigner, un chercheur doit faire « une demande d'autorisation de cumul », dont l'acceptation est quasi automatique. Ceci signifie qu'il peut cumuler des revenus... sans nécessairement cumuler ses heures de travail. En ce qui me concerne, je ne suis pas prêt à travailler la nuit, une fois les enfants couchés, pour « rattraper » les heures de recherche que j'aurais « perdues » à enseigner : mon temps de travail est constant, ou presque, que j'enseigne ou non. N'est-il pas injuste alors que je sois plus payé ? Trois choix s'offrent à moi et aux nombreux collègues qui sont dans une situation similaire : (1) enseigner sans être payé, et « donner » officieusement ces heures à des collègues enseignants chercheurs, pour soulager leur (sur)charge ; (2) enseigner beaucoup et être payé en conséquence ; (3) enseigner de temps en temps et être payé un peu, et pas toujours. La première solution serait la plus louable, mais je n'arrive pas à m'y résoudre, notamment pour des raisons basement matérielles. La seconde me semble inacceptable. Reste la solution molle, la troisième. D'une certaine façon, c'est regrettable, puisque, encore une fois, j'aime enseigner. D'une autre, c'est peut-être finalement bien comme cela. Cette situation me laisse notamment une certaine énergie, un certain « désir de transmettre » que je peux assouvir dans d'autres contextes, auprès du « grand public » par exemple.

Au-delà de ce petit malaise, que je souhaitais mentionner comme « un vrai sujet de discussion », je voudrais clore cette entrée en parlant surtout de cette belle activité qu'est l'enseignement, de l'ancrage qu'elle me donne. J'aime y voir un exercice à double sens, où celui qui enseigne donne, synthétise le fruit de ses efforts et de son expérience, et reçoit en retour, le plaisir d'être compris, d'avoir traduit de manière intelligible et, au final, de mieux comprendre. Je dirais même, de comprendre « enfin », tant il me semble qu'une idée n'est jamais vraiment claire tant qu'elle n'a pas été partagée. Il y a aussi, dans le meilleur des cas, le plaisir de la critique, du retour, de la discussion. Mais ce plaisir-là est rare, il faut le reconnaître. La faute peut-être à une certaine conception trop verticale de l'enseignement, comme simple processus de transmission de « celui qui sait » à « ceux qui écoutent » et à un conditionnement presque sans faille de notre auditoire. J'ai à cœur de critiquer ce défaut de notre système éducatif, dont les implications le dépassent de loin, notamment dans ce rapport ambigu entre « science » et « vérité » qu'il refuse de voir en face, de questionner (Charlat & Paulin, 2019; Paulin *et al.*, 2019; Paulin & Charlat, 2020).

Épistémologie

Faire de la science, chercher, se confronter à ce difficile exercice, me semble constituer en soit une formation « sur le tas » à l'épistémologie. Je présume qu'un épistémologue aurait un autre avis, en rappelant notamment qu'on ne saurait être à la fois juge et partie. Il aurait raison sans doute, et c'est pourquoi je tâche de limiter ce mot à un usage modeste : je pratique une épistémologie plutôt « personnelle », assez peu documentée, centrée sur mes propres pratiques scientifiques, et reconnais volontiers les limites de cette analyse.

Ma « formation » dans le domaine se limite, formellement, à une option de philosophie des sciences que j'ai suivie à Leeds avant mon DEA, et qui s'appuyait principalement sur l'ouvrage « *What is this thing called science ?* » (Chalmers, 1976). Ce livre, qui offrait une description sommaire mais large et accessible du paysage de la discipline, a largement structuré mes réflexions à venir. Ainsi, j'ai appris comme tout un chacun à distinguer l'*induction* de la *déduction*, les approches *descriptives* et *hypothético-déductives*. J'ai découvert le principe de *réfutabilité* comme élément le plus tangible, le plus solide de l'approche scientifique, et comme critère de scientificité d'une proposition. J'ai appris aussi qu'on pouvait aller plus ou moins loin dans une remise en question de la valeur du savoir scientifique, à me méfier d'une part d'un positivisme naïf et d'autre part d'un relativisme stérile et paresseux.

J'ai touché plus concrètement à l'épistémologie dans mes interactions avec Fabienne Paulin, dont j'ai co-encadré la thèse portant sur la didactique de la biologie évolutive, et avec qui je continue de collaborer. J'en suis venu à développer une analyse qui n'est ni révolutionnaire ni fondamentalement originale⁸, mais dont l'importance, pour la science qui se fait comme celle qui s'enseigne, reste à mon sens trop négligée. Il s'agit surtout de ce rapport entre science et vérité, sur lequel je reviendrai (cf. « Vérité »).

Je voudrais discuter ici cette proposition d'une « auto-épistémologie » où le chercheur serait à la fois sujet et observateur. J'ai mentionné plus haut en reconnaître les limites, mais je prétends aussi que cette pratique devrait être développée. Nous manquons d'épistémologues au sein des laboratoires de science, qui pourraient directement étudier nos pratiques, et peut-être nous aider parfois à « corriger le tir » (Laplane *et al.*, 2019), mais nous manquons aussi d'une capacité à mener une recherche *épistémologiquement saine*, qui impliquerait la mise en pratique de cette *auto-épistémologie* que je préconise. Nos articles ne devraient jamais faire comme si tel ou tel sujet était clos une bonne fois pour toute. Nous devrions recourir plus systématiquement au conditionnel, faire plus souvent l'effort, comme nos collègues des sciences humaines, de préciser notre « cadre théorique », les limites de ce que nous questionnons « ici et maintenant » et de ce que nous tenons temporairement pour acquis, pour acceptable. Nous pourrions aussi raconter plus précisément la science telle que nous la pratiquons, plutôt qu'une

⁸ Elle recouvre par exemple largement celle d'Aurélien Barrau, résumée dans son livre « De la vérité dans les sciences » (Barrau, 2016)

science qui se vend bien ; ou être conscient au moins de ce qui se joue dans cette reconstruction, dans ce passage de la « science de nuit » à la « science de jour » (Jacob, 1997).

J'ai un petit exemple en tête. J'étudiais, pendant mon post-doc en Polynésie, les conséquences de la rareté des mâles chez le papillon *Hypolimnas bolina*, tués dans l'œuf par *Wolbachia* dans la descendance des femelles infectées. Il y avait notamment cette idée que la « fatigue sexuelle » des mâles, dans les populations où ils étaient rares et donc très sollicités, pourrait mener à une réduction des ressources en sperme allouées à chaque accouplement. Pour tester cette hypothèse, j'ai disséqué des femelles collectées dans leur environnement naturel, tirant avantage du fait que les Lépidoptères mâles transfèrent le sperme dans une petite capsule, le « spermatophore », stocké à vie par la femelle après l'accouplement, dans un organe particulier, la « spermathèque » (qui lui permettra notamment de contrôler l'utilisation du sperme). J'ai mesuré la taille des spermatophores, et constaté, comme prévu, qu'ils étaient plus petits dans les populations où les mâles étaient rares (c'est-à-dire les îles où *Wolbachia* était fréquente). À vrai dire, j'ai peut-être formulé cette hypothèse *après* avoir constaté une tendance de ce type. J'ai donc pu commettre là une première erreur épistémologique grossière, sans même m'en souvenir ; mais je me souviens d'une autre. Ayant *d'abord* constaté que les spermatophores étaient plus petits, j'ai aussi réalisé qu'ils étaient plus nombreux là où les mâles étaient rares, ce qui était contraire à mon intuition : moins de mâles, plus de spermatophores, c'est-à-dire des accouplements plus fréquents ? Pour publier ces résultats, j'ai commencé par rédiger un article comme je viens de raconter la chose, aboutissant au paradoxe que je viens d'évoquer. Puis j'ai réalisé, ou plutôt nous, les co-auteurs, avons collectivement réalisé, que l'histoire serait plus convaincante (et plus croustillante, n'ayons pas peur des mots...) si elle était contée comme suit : ayant (1) prédit que les spermatophores devraient être moins nombreux dans les îles limitées en mâles, du fait des limitations en sperme, (2) constaté qu'ils étaient au contraire plus nombreux, nous avons (3) testé l'hypothèse selon laquelle ce surcroît de spermatophore serait dû à une contribution moindre des mâles à chaque accouplement et (4) vérifié cette hypothèse en constatant que les spermatophores étaient en effet plus petits. Sous cette forme subtilement remaniée, l'histoire a donné lieu à un article dont je suis plutôt fier, souvent cité comme un exemple des conséquences de *Wolbachia* sur la biologie de ses hôtes (Charlat *et al.*, 2007b). Rien n'est faux dans ce récit, si ce n'est la chronologie des idées, et leur statut de « prédictions », quand il s'agit en réalité d'interprétations *à posteriori*. De cela, je ne suis pas très fier. Je suis surtout un peu soucieux, de toutes les autres occasions où a pu se jouer le même processus, de façon plus ou moins consciente, dans mon travail, et dans celui des autres, qui ne sont peut-être pas plus vertueux que moi. Cet exemple-là pourrait être un sujet d'auto-épistémologie... Mais je ne suis peut-être pas disposé à en faire une plus large publicité. Est-ce à dire que je ne saurais être juge et partie ?

Évolution

L'évolution, la « théorie de l'évolution » est mon cadre de pensée, à tel point que je tends à la confondre avec la biologie dans son ensemble. Elle donne tort à Ernest Rutherford lorsqu'il prétendait que toute science autre que la physique n'est que collection de timbres. Elle est précisément ce en quoi la biologie, en tant que corpus théorique, diffère à la fois de la physique⁹ et de la philatélie. Je ne vais pas refaire ici la théorie de l'évolution, mais discuter trois points : (1) les limites, assez restrictives, du sens du mot « évolution » dans la bouche des évolutionnistes, ainsi que les causes et implications de ces restrictions, (2) la nécessité ou non de « changer de paradigme », de « refonder » la théorie actuelle, à la lumière notamment de l'hérédité non génétique et enfin (3) l'idée d'une extension de l'application de la théorie de l'évolution en dehors de son champ habituel.

Comme beaucoup de termes biologiques, « évolution » appartient aussi au langage courant, où il est généralement synonyme de « changement » avec une petite teinte peut-être de progrès, de changement vers le mieux. En biologie, et plus encore dans mon champ de recherche, celui de la génétique des populations, l'évolution a un sens beaucoup plus particulier. Elle se résume à la triade « mutation, dérive, sélection ». Évidemment, une telle restriction ne s'est pas faite en un jour. Sans avoir étudié la question de près, j'imagine qu'il s'agissait d'abord d'expliquer « l'évolution en général », le « changement » au cours du temps des êtres vivants. Puis, une première restriction s'est opérée, avec Darwin notamment, pour exclure le changement des individus au cours de leur existence (leur développement, leur vieillissement, leurs accidents) et se concentrer sur le changement au temps long, le changement des « espèces », comme dans le titre même de « L'origine des espèces ». Il s'agissait alors d'expliquer, en un lieu donné, les différences et similarités entre formes fossiles et actuelles et, en des lieux différents, les différences et similarités entre formes actuelles, qu'on ne nommait pas alors « biodiversité », ces deux patrons, diachronique et synchronique, éléments clefs de l'argumentaire de Darwin. Dans ce mouvement, l'évolution acquiert explicitement une dimension populationnelle : si les changements individuels continuent de jouer un rôle (puisque ils sont la source de nouveauté) ils sont surtout suivis de changements de fréquence des caractères au cours des générations, à l'échelle des populations. Darwin insiste sur la sélection, et d'autres après lui préciseront la place de la dérive. Quant à la mutation, la révolution de la biologie moléculaire lui donne des contours plus précis (peut-être trop, nous y reviendrons) pour produire la « théorie synthétique de l'évolution » dans sa forme presque actuelle. Si bien qu'au sortir de ce processus de clarification, ce qui n'est pas « mutation, dérive, sélection » n'est *pas* évolution : les mécanismes mis au jour se sont en quelque sorte substitués au phénomène de départ, celui qu'il fallait expliquer. Cette étape clef de l'histoire des idées en biologie a été, il me semble, salulaire à bien des égards, mais il est intrigant de réaliser que la science opère régulièrement

⁹ Je reviendrai, dans le dernier chapitre, sur la question de la relation entre la théorie de l'évolution et la physique, qui a fait l'objet d'un chapitre d'ouvrage que j'ai récemment rédigé avec Thomas Heams et Olivier Rivoire

de telles restrictions des concepts en « découvrant » des mécanismes particuliers, qui sont pris à posteriori comme synonymes, conditions *sine qua non*, du phénomène qu'ils étaient censés expliquer. Ce faisant, elle tend à oublier que le mécanisme identifié n'explique *pas nécessairement tout*, que le concept de départ était plus large qu'à l'arrivée¹⁰. Je pense en particulier à la mutation et l'hérédité non génétique, et reviendrai sur cette question dans l'entrée « hérédité ». Pour l'heure, notons simplement que si la triade « mutation, dérive et sélection » est plus restrictive que l'évolution biologique au sens large, alors certains pans de ce phénomène, possiblement importants, se trouvent peut-être exclus de la théorie actuelle. Ce qui nous mène vers la question d'un éventuel changement de paradigme.

L'expression « changement de paradigme » est aussi à la mode que le terme « paradigme » lui-même, nous rappelant peut-être que les paradigmes n'existent que pour être abandonnés un jour ou l'autre. En biologie évolutive, comme ailleurs j'imagine, certaines idées viennent régulièrement bousculer la communauté, générant des débats entre tenants du grand changement et défenseurs de la continuité, entre révolutionnaires et réformateurs (Laland *et al.*, 2014; Wray *et al.*, 2014; Charlesworth *et al.*, 2017). J'aime la fougue des premiers, mais je me sens finalement plus proche des seconds. Loin de considérer nos théories comme indéboulinables, je vois néanmoins une trop grande filiation entre les théories actuelles et celles qui prétendent les remplacer. L'hérédité non génétique figure haut dans la liste des perturbateurs récurrents, de même que l'évolution « lamarckienne », dont on sait qu'elle porte assez mal son nom puisque Darwin lui-même y souscrivait. Je détaillerai plus loin ces termes et ces concepts, et la manière dont ils bousculent, ou pas, la théorie de l'évolution.

Revenons au sens commun du terme « évolution » pour rappeler qu'en dehors de la biologie aussi, tout évolue, tout change. Ces derniers temps, j'ai souvent croisé cette idée, notamment dans une certaine émission de radio citant le Yi Qing, le « Le Livre des Mutations » : « La seule chose qui ne changera jamais, c'est que tout est toujours en train de changer ». Ces évocations récurrentes du « changement permanent » ont peut-être contribué à l'émergence du projet NSBeLife, initié récemment avec des collègues de disciplines diverses, qui vise à évaluer la pertinence d'un regard darwinien sur le monde physico-chimique. Puisque tout change, et puisque la théorie de l'évolution est une théorie du changement, il paraît naturel d'envisager la possibilité d'une extension de son pouvoir explicatif au-delà de la biologie. J'ai commencé ce projet en ayant avant tout la sélection naturelle à l'esprit. Mais il me semble finalement que c'est bien de la théorie de l'évolution dans son ensemble qu'il s'agit. Le principe de sélection naturelle n'en est que la pierre angulaire

¹⁰ Pour décrire ce processus, et les risques qui lui sont associés, Erwin Chargaff comparait la biologie à une grande pièce essentiellement sombre, dont nous n'explorons que quelques zones éclairées (Chargaff, 1963).

Fonction

Samedi pluvieux ; au volant de votre voiture vous écoutez votre émission radiophonique préférée. Mais l'enfant de 5 ans à l'arrière, sujet à ses premiers questionnements existentiels, l'entend d'une autre oreille : « Papa (*ou maman, etc.*) : pourquoi il pleut ? ». Vous êtes piégé. Vous connaissez fort bien la réponse qui donnerait pleine satisfaction à l'enfant : « pour que les fleurs poussent mon bébé ». Cette réponse à l'esprit, l'enfant pourrait se replonger dans un doux sommeil, peuplé de papas géants munis de grands arrosoirs pour abreuver notre terre mère. Mais conscient du traumatisme épistémologique, peut-être irréparable, que cette réponse provoquerait : vous vous résignez à baisser le son, et proposer une réponse « mécanistique » où les causes sont suivies d'effet, et non l'inverse, une histoire de condensation, de micropoussières, etc... Enfant perplexe, séance radio gâchée, mais bases saines posées.

L'enfant a grandi. 10 ans : « Papa, pourquoi le sang est rouge ? » ; réponse mécanistique : « parce qu'il contient de l'hémoglobine liée à l'oxygène ». « Mais pourquoi il contient de l'hémoglobine ? ». (Hésitation...) « Pour que tu respirez mon bébé ». L'enfant, perplexe à nouveau : « euh... pourrait-on alors revenir sur la question de la pluie... ? ». Vous tremblez, et pour cause. Primo, vous vous inquiétez pour la santé mentale de l'enfant, qui ne devrait pas s'angoisser de la sorte à son âge. Secundo : vous voilà embarqué sur un radeau fragile... Saurez-vous faire saisir à l'enfant la nuance subtile, et toujours discutable entre « fonction biologique » et finalité ? Vous faites de votre mieux, introduisez les principes de répllication, de mutation, de variation en fitness. Ayant ainsi posé les bases de la sélection naturelle, vous n'omettez pas de préciser que les contraintes du système et le hasard sont d'autres éléments incontournables de l'histoire évolutive de l'hémoglobine, mais pouvez néanmoins fièrement prétendre avoir capturé l'élément clef de cette histoire, par ce simple résumé « l'hémoglobine est là pour que tu respirez ».

15 ans : « Papa, penses-tu que ta définition étiologique de la fonction, celle que tu m'as servie pour l'hémoglobine, est plus qu'une simple métaphore ? Quelle est sa véritable valeur heuristique ? Et si elle en a une, un raisonnement similaire pourrait-il être pertinent dans le fameux cas de la pluie et des fleurs ? ». À ce stade, deux réponses s'offrent à vous : (1) « arrête avec tes questions absurdes et va ranger ta chambre » ; (2) « je ne suis pas certain de pouvoir répondre à ta question ; pour le faire, il faudrait savoir clarifier le statut épistémologique de la notion de fonction, simple métaphore ou explication causale. Il faudrait aussi s'interroger sur la possible occurrence des phénomènes de répllication et de variation en fitness en dehors du monde vivant. Peut-on remettre cette conversation à plus tard, et pourrais-tu s'il te plaît ranger ta chambre ? ».

Forces évolutives

Concevoir l'évolution biologique comme résultant d'une combinaison de trois processus élémentaires, trois *forces évolutives*, mutation, dérive et sélection, a facilité et simplifié ma vie d'évolutionniste. Quelle que soit la question posée, on peut en revenir à ces fondamentaux, sur lesquelles tout se doit de reposer. J'entrevois pourtant quelques fissures dans ce schéma général. Il y a d'abord ce principe de précaution, évoqué plus haut, selon lequel l'évolution au sens large, le changement des êtres vivants au cours du temps, pourrait être plus que ces trois seules « forces ». Je donnerai ici l'exemple d'un phénomène authentiquement évolutif, et même de première importance pour qui s'intéresse à l'évolution moléculaire, mais pourtant difficile à classer dans ce schéma : la conversion génique biaisée vers GC (gBGC) que certains auteurs tendent à considérer comme une force évolutive à part entière (Galtier & Duret, 2007). Je reviendrai aussi sur ce terme de « force », et plus précisément sur le sous-entendu que ces trois phénomènes feraient partie d'une catégorie plus large, seraient du même ordre, à l'instar des « forces gravitationnelle et électrostatique ». Ils me semblent au contraire assez incomparables, la mutation constituant un élément déclencheur, un événement identifiable à l'échelle des individus, dont découlent nécessairement les deux autres, qui ne trouvent leur sens qu'à l'échelle des populations.

La gBGC s'observe dans les régions génomiques où la recombinaison se produit fréquemment. Les spécialistes de ce domaine parlent de « recombinaison » dès que deux bras chromosomiques homologues s'apparient, à la suite d'une cassure double brin survenue sur l'un des chromosomes, qui constitue l'évènement déclencheur. Cet appariement permettra de reconstituer les chromosomes cassés, en utilisant la séquence homologue pour réparer la cassure, et éventuellement un crossing-over, c'est-à-dire un échange de portions génomiques entre les deux chromosomes (un événement de « recombinaison », dans le sens plus habituel et plus restreint que celui des spécialistes). Ce processus implique notamment une hybridation, dans les régions adjacentes au point de cassure, entre deux brins d'ADN complémentaires des deux chromosomes homologues. Plus précisément, entre deux brins *partiellement* complémentaires, puisque les séquences des deux chromosomes homologues ne sont pas nécessairement identiques, du fait du polymorphisme. C'est là qu'intervient la conversion génique biaisée vers GC : si une base A ou T se trouve, du fait du polymorphisme, en face d'une base G ou C, alors la « machinerie cellulaire » en charge des corrections de ces mésappariements, donne plus souvent raison au G ou au C qu'au A ou au T. En d'autres termes, le mésappariement sera le plus souvent corrigé en paire GC plutôt qu'en paire AT. Il en résulte, à l'échelle individuelle, un biais de transmission en faveur des allèles GC et en défaveur des allèles AT dans les régions polymorphes où se produit la recombinaison, et à l'échelle populationnelle, une probabilité accrue de fixation des allèles G ou C à ces positions.

Venant du monde des conflits génétiques, je suis naturellement enclin à comparer ces allèles G / C invasifs à une classe particulière d'éléments égoïstes : les « homing endonucléases ». Ces protéines induisent des cassures double brin sur leur chromosome homologue,

sur un site qui n'est ciblé que si la séquence codant l'endonucléase elle-même ne s'y est pas déjà insérée. Suite à la cassure, la région homologue, qui contient le gène de l'endonucléase, est utilisée comme matrice pour la réparation du chromosome cassé, générant une cellule homozygote porteuse à partir d'une cellule hétérozygote¹¹. Ainsi, tout comme les bases G ou C des points chauds de recombinaison, les homing endonucléases peuvent envahir les populations en biaisant les lois mendéliennes. Mais de quelles forces évolutives parlons-nous ? Dans le cas des endonucléases, on n'hésitera pas à nommer la mutation et la sélection naturelle : ces deux phénomènes ont vraisemblablement mené à l'émergence de séquences nucléiques capables de transformer des hétérozygotes en homozygotes porteurs, donnant naissance à d'authentiques éléments génétiques égoïstes. Qu'en est-il de la gBGC ? À la différence des homing endonucléases, les positions G / C des points chauds ne sont pas elles-mêmes responsables des cassures doubles brins qui se produisent aux points chauds de recombinaisons. En ce sens, je rejoins mon collègue Laurent Duret, un des découvreurs des implications évolutives du phénomène, pour rejeter l'idée selon laquelle les bases G / C des points chauds seraient des éléments génétiques égoïstes : elles n'ont pas été sélectionnées pour avoir cet effet. Mais il serait également difficile de classer ce phénomène dans le monde des mutations, puisque sa dynamique populationnelle la rend beaucoup plus proche de la sélection, notamment par sa dépendance à la taille des populations. Inclassable donc, la gBGC constituerait-elle une quatrième force évolutive à part entière (Galtier & Duret, 2007) ?

Quand bien même l'évolution pourrait se réduire à trois phénomènes, est-il pertinent de leur attribuer le nom commun de « force » ? Le problème réside moins dans une éventuelle inadéquation de ce terme avec son sens courant en physique (la biologie pourrait avoir sa propre définition) que dans l'idée que ces trois phénomènes seraient de nature comparable. La mutation, comme évoquée plus haut, est la seule parmi les trois à trouver un sens à l'échelle individuelle. Les deux autres, sélection et dérive, forment bien une classe à mes yeux : la classe des phénomènes qui découlent inéluctablement de la mutation. Si nous nommons mutation toute modification héritable d'un trait (sans nous limiter à la génétique), il apparaît assez clairement que ce concept suffit à mettre le feu aux poudres de l'évolution. Ainsi définie, la mutation porte déjà en elle cette idée que l'hérédité, la ressemblance entre générations, n'a de sens qu'à la lumière de la variation : sans mutation, l'hérédité n'existe pas. Nous sommes tous, ici-bas, fait de matière, d'atomes, et même, de quelques catégories d'atomes seulement. Est-ce à dire que cette propriété est héritable ? Une réponse positive viderait l'hérédité de son utilité en biologie, notamment comme concept central de la théorie de l'évolution. Et si la dérive et la sélection découlent nécessairement de la mutation, est-il pertinent de leur attribuer collectivement le statut de forces ? Cette question rejoint un autre débat, celui des statuts épistémologiques de la sélection et la dérive : mécanismes ou épiphénomènes (Stephens, 2004) ? Il

¹¹ Notons que c'est précisément ce type d'élément qui, couplé au système CRISPR (issu du système immunitaire des bactéries), a aussi inspiré une technique de transgénèse 2.0, ouvrant la possibilité de transformer des populations entières en introduisant des transgènes invasifs. Une telle technologie semble aussi ingénieuse qu'inquiétante, par le pouvoir qu'elle donne sur le contrôle des populations naturelles.

me semble en tout cas utile de percevoir cette organisation hiérarchique au sein des trois « forces évolutives » : tout commence par la mutation, qui opère sur les individus. Le reste est inévitable. Et si la dérive et la sélection doivent constituer des mécanismes, ce n'est qu'à une plus grande échelle, celle des populations, une échelle où ce terme de « mécanisme » devient peut-être mal placé.

Gène égoïste

Le « gène égoïste » est d'abord un livre, qui a marqué l'histoire de la biologie évolutive, en exposant de manière accessible une idée complexe, selon laquelle la sélection opèrerait principalement, voire uniquement, sur les unités élémentaires de réplication, les réplicateurs, les gènes (Dawkins, 1976). L'expression est aussi devenue synonyme de cette idée, à tel point qu'on pourrait la présenter comme la « théorie du gène égoïste ». L'ayant exposé plus haut (cf. notamment « Avatar »), et discuté à la fois son pouvoir explicatif et ses limites, (cf. notamment « Conflit et coopération ») je souhaiterais revenir ici sur le terme lui-même, sur son évident contenu moral ; et discuter dans ce cadre une filiation plausible, en tout cas des liens ambigus, entre cette théorie et d'autres « modèles du monde », issus notamment de la philosophie, et plus précisément des philosophes que la romancière et essayiste Nancy Huston a nommé « les professeurs de désespoir » (Huston, 2004).

« Le gène égoïste ». Cette expression provocatrice a sans doute été pour beaucoup dans le retentissement du livre. Mais reconnaissons qu'elle donne aux idées scientifiques en question une dimension tout autre ; une dimension philosophique, voire psychologique ? En tout cas une dimension qui n'a rien à faire là : une dimension sombre. Quand bien même les organismes seraient les simples « véhicules » des unités élémentaires de réplication, pour faire court, des « gènes », en quoi ces gènes, évidemment dépourvus de toute intention, de toute responsabilité morale, devraient-ils être perçus comme « égoïstes » ? J'ai mentionné plus haut ce joli paradoxe de la sélection de parentèle, qui place le « gène égoïste » au cœur de l'altruisme biologique. Ainsi on aurait pu aussi bien les appeler les gènes « altruistes ». Cet adjectif se serait ni plus ni moins déplacé que l'original, tant l'égoïsme d'un niveau de sélection est l'altruisme d'un autre. Alors pourquoi ce choix, cet adjectif : « égoïste » ? Il nous parle aussi, peut-être, de la psychologie de son auteur.

C'est ici que nous retrouvons Nancy Huston et son essai. Elle nous propose de reconsidérer certains des courants philosophiques contemporains dominants à la lumière de la biographie de ses pères fondateurs. Elle note au passage qu'ils sont tous des « pères » en effet, et non des « mères », dont elle pense qu'elles n'auraient jamais pu écrire des choses pareilles, accoucher (précisément) d'idées aussi nihilistes (une proposition que l'on jugera plutôt sexiste ou au contraire féministe, selon des critères que je ne discuterai pas ici). Quoi qu'il en soit, Nancy Huston nous apprend que ces Beckett, Cioran et autres Schopenhauer ont tous beaucoup souffert et nous propose d'envisager leurs modèles du monde comme de simples

justifications de cette souffrance. Elle s'appuie sur cette conception psychologique selon laquelle les individus approximent le monde dans son ensemble à travers un « modèle interne opérant » (Bowlby, 1980; Bretherton & Munholland, 2008), essentiellement fondé sur leurs expériences propres et subjectives, en particulier de nourrisson et de très jeune enfant. Ainsi, une personne en souffrance profonde chercherait par tous les moyens à « normaliser » son état, à moins de parvenir (avec de l'aide !) à y faire simplement face, à considérer comme telles les terribles épreuves qu'elle a dû subir : mères parties trop tôt, discrimination, violence... Pensons à Schopenhauer, dont la famille a dû fuir devant l'occupation prussienne, dont le père s'est jeté dans un canal après avoir essayé, en vain, de forcer son fils à devenir commerçant, dont les relations amoureuses ont visiblement été toujours complexes et douloureuses. L'amour, justement est un des thèmes qu'il aborde, et qu'il nous propose de concevoir comme le fruit de quelque chose qui nous dépasse, une « Volonté » qui ne serait pas la nôtre, mais un principe aveugle, le principe de... reproduction, de conservation de l'espèce ! On n'en voudra pas à Schopenhauer de faire de la sélection de groupe à l'emporte-pièce. On reconnaîtra plutôt dans sa conception une intuition géniale, une étonnante préfiguration des théories biologiques qui allaient suivre. Et l'on s'interrogera légitimement sur la possibilité d'une filiation entre ces idées.

Richard Dawkins serait-il lui aussi un « professeur de désespoir » ? Je ne connais pas sa biographie, et je ne prétends évidemment pas réduire la théorie du gène égoïste, qui dépasse de loin sa contribution, à sa petite histoire subjective. Mais je note que l'expression n'est pas neutre, et je m'interroge à la fois sur ses fondements psychologiques et ses répercussions. Pour ce qui est des répercussions, je ne peux parler qu'à titre personnel. Il se trouve que j'ai été nourri au biberon darwinien, en tout cas du côté paternel, et que la théorie du gène égoïste a exercé sur l'étudiant que j'étais une fascination profonde et englobante, un prisme universel. Je la soupçonne de ne m'avoir pas fait que du bien. Elle avait à mes yeux un parfum de lucidité, un parfum de mystère percé, un mystère noir. Et cette noirceur me semblait une preuve même de sa pertinence. Mais pourquoi dans la phrase « il faut être lucide » se cacherait toujours une mauvaise nouvelle ? Pourquoi considérer que la théorie du gène égoïste viendrait donner raison à Schopenhauer et son idée que « le bonheur n'était pas au programme » ? De quel programme ? N'y a-t-il pas dans cette idée autant de subjectivité, autant de naïveté, que dans des phrases toutes roses comme « l'homme est bon » ou « la vie est amour » ? De manière moins tranchée qu'à mes débuts, plus floue, j'essaie aujourd'hui de ne pas confondre la valeur heuristique d'une idée avec sa valeur morale. La théorie de l'évolution reste sans doute au cœur de mon propre « modèle interne opérant », mais je me garde, dans la mesure du possible, d'en faire un guide spirituel vers la dépression.

Habilitation à « Diriger » les Recherches ?

Je suis dérangé par la deuxième lettre de l'acronyme HDR : D pour « diriger »... ? Repoussons d'emblée le sens brutal de ce terme, « décider à la place de », pour nous limiter à sa version plus large et engageante : donner une direction. J'ai toujours eu du mal à donner une direction à mes propres recherches, à ne pas hésiter, et par voie de conséquences, à assumer les choix qu'implique la « direction » d'étudiants et d'étudiantes. Je décrirai plus loin certaines de ces expériences. Toutes ont été riches, profitables humainement et scientifiquement, de part et d'autre je l'espère. Mais toutes ont été difficiles aussi, et aucune ne m'a laissé le sentiment du plein devoir accompli. Comment trouver le juste équilibre entre cadre et liberté ? J'ai parfois visiblement donné trop de cadre, trop de retours, trop de pression, et parfois pas assez, notamment quand je ne connaissais pas assez bien moi-même la marche à suivre. Alors, oui je demande officiellement ce titre, objet officiel du présent document, mais je demande aussi le droit d'en faire usage avec précaution. Ainsi, je ne vois pas dans un avenir proche, de projets de thèse dont je serai le seul et unique encadrant. Je resterai plutôt fidèle à ce principe, que l'expérience m'a enseigné, selon lequel un bon projet est un projet collectif.

Quoi qu'il en soit, l'HDR ne se résume pas à cette question de l'encadrement doctoral. Elle n'en est ni une condition indispensable, ni un gage de réussite. Qu'est-elle d'autre ? Pour certains et certaines collègues, elle est avant tout une petite exception culturelle française, désuète, inutile et chronophage, à laquelle on se prête par nécessité, et qu'on aimerait voir disparaître. À moi aussi il semble un peu étrange d'avoir à obtenir un titre pour encadrer des thèses, et un peu étrange aussi d'avoir à encadrer des thèses pour pouvoir prétendre à ce titre... Mais au-delà de ces contraintes, assez flexibles finalement pour ne m'avoir jamais freiné concrètement, je vois surtout l'HDR comme une occasion d'élargir le cadre, quitte parfois à en sortir, on l'aura sans doute remarqué à ce stade... Sortir de l'utilitaire, du rendement. Peut-être même sortir un peu de son champ de compétence, pour aller voir ce qui se passe autour, et si possible en évitant les pièges du *fast thinking* décrié par Bourdieu (1996), du lieu commun déguisé en avis éclairé... Et surtout discuter, écrire pour être lu, pour échanger, pour avancer. Alors une fois encore, merci à celles et ceux qui liront ces lignes.

Hérédité

Il s'est passé, avec la découverte de l'ADN comme support chimique des gènes, une transition épistémologique majeure autour de l'hérédité. D'un « phénomène », une boîte noire contenant « tout ce qui pouvait contribuer à la ressemblance parents / enfants », l'hérédité est devenue attachée à un « mécanisme ». L'ADN est devenu *la* molécule de l'hérédité, concept résumé désormais à quatre lettres. Cette transition a évidemment ouvert d'immenses voies de recherche que nous n'avons pas fini d'explorer, mais il est aussi notable qu'un tel mouvement de l'abstrait vers le tangible, qui fait la puissance de l'approche scientifique, ne va pas sans effets secondaires. Car il ne s'est pas agi d'une transition subtile, d'une arrivée en douceur de

l'idée que les variations moléculaires de l'ADN pouvaient médier une part, voir une part majeure, des variations phénotypiques héritables. Il s'est agi de les expliquer toutes, d'un seul coup, et de nier la possibilité d'autres sources possibles de variations héritables.

Mais si la science ne fait pas dans la dentelle, la réalité a aussi la peau dure, et ce qui est jeté au rebut dans une révolution scientifique finit toujours par refaire surface. Ainsi, l'hérédité non génétique a pu récemment regagner du crédit en biologie en général, et en biologie de l'évolution en particulier (Bonduriansky, 2012; Danchin, 2013; Bonduriansky & Day, 2018). À posteriori, il semble étonnant, et peut-être regrettable, que ces idées n'aient pas eu droit de cité pendant des décennies. Comme dans le cas discuté plus haut de la sélection de groupe, une telle radicalité est peut-être partie d'une bonne intention : asseoir dans une réalité chimique un des fondements conceptuels de l'évolution, à savoir le caractère aléatoire des mutations. Car avec l'ADN, on pouvait penser avoir mis fin à une hérédité molle (*soft inheritance*) où l'effet du vécu des organismes pourrait peut-être traverser les générations (Bonduriansky, 2012). Je repense à ce cours de génétique où l'on m'avait enseigné que les mutations étaient au contraire *aléatoires*. On m'en donnait pour preuve cette fameuse expérience de Luria et Delbrück, qui démontrait que les mutations permettant la résistance à un phage précédaient l'exposition au phage lui-même, infirmant l'hypothèse inverse selon laquelle les mutations de résistance auraient été *induites* par cet environnement hostile. Certes, cette expérience n'est pas isolée, et bien d'autres résultats empiriques sont en accord avec cette explication, mais en quoi une explication souvent (ou même très souvent) valide devrait-elle invalider des explications alternatives ou complémentaires ? En quoi la puissance explicative des mutations aléatoires de l'ADN comme sources de variations héritables devrait exclure les autres sources possibles ?

Nous avons évoqué ici deux points, trop souvent confondus : il y a d'une part la question de la nature des mécanismes de l'hérédité (ADN versus autre chose) ; et il y a d'autre part la question de l'origine aléatoire ou non des mutations. Tâchons de préciser cette distinction. Clarifions d'abord cette idée de mutations « aléatoires ». Dans ce contexte, la mutation aléatoire s'oppose à la mutation « induite » par l'environnement, et le terme « induire » a lui aussi un sens bien particulier, qui n'inclut pas les mutations qui seraient déclenchés (induites !) par des agents mutagènes comme les rayons X. « Induire » fait plus précisément référence ici à la direction du changement ; par exemple des feuilles très hautes qui induiraient un changement dirigé chez la girafe : un allongement du cou dans la génération actuelle, transmis aux générations futures. Les mutations aléatoires s'opposent donc aux mutations dirigées ou « lamarckiennes », des mutations qui iraient « dans le bon sens ». On rappellera, ici encore, que le terme « lamarckien » n'est finalement pas très heureux puisque d'autres après Lamarck, Darwin y compris, ne rejetaient pas cette idée que l'environnement pourrait induire des mutations dirigées. Mais c'est le terme consacré, et je l'utiliserai comme tel.

L'ancrage de l'hérédité dans la chimie de l'ADN a pu être considéré comme un coup de grâce porté à l'idée des mutations lamarckiennes. Sans doute parce que beaucoup d'expériences ont démontré le caractère effectivement aléatoire des mutations de l'ADN. Peut-être

aussi, plus subjectivement, car l'ADN, très intérieur, niché au cœur même du noyau des cellules, semblait suffisamment éloigné de l'environnement et de ses effets directs. Pour cette raison, la bataille du « tout ADN » contre « l'épigénétique » est souvent confondue avec la bataille du Darwinisme contre le Lamarckisme, ou plutôt, contre son spectre résurgent, le « néo-lamarckisme ». Ironie du sort, la technologie « CRISPR », fleuron de la génétique moléculaire, nous offre, dans son cadre naturel, une démonstration criante de la disjonction entre ces deux débats. Car CRISPR, en tant que système immunitaire acquis des bactéries, ressemble fort à une démonstration de la possibilité d'existence de mutations lamarckiennes affectant le sacro-saint ADN (Koonin, 2019) et ce même si le caractère « dirigé » de ces mutations reste probabiliste et donc en partie aléatoire (Wideman *et al.*, 2019). Présentez un phage à une bactérie et elle saura incorporer dans son propre génome des séquences de ce phage pour s'en protéger à l'avenir, et en protéger sa descendance. Je tremble à l'idée qu'un tel système aurait pu être à l'œuvre dans l'expérience de Luria et Delbrück et changer la face de la biologie moderne, en démontrant que « (toutes) les mutations sont induites par l'environnement ».

Alors soit, des mutations lamarckiennes peuvent se produire. CRISPR ne fait là que démontrer ce qui était déjà considéré comme une possibilité théorique (Rivoire & Leibler, 2014). Mais pas de panique, ces mutations d'un genre très spécial ne remettent aucunement en cause la théorie darwinienne de l'évolution, elles ne font que s'y intégrer, puisque des processus darwiniens ont dû présider à leur émergence. Là est toute la différence de statut entre ces deux types d'explication : répllication et erreurs suffisent à faire émerger des processus darwiniens, alors qu'il faut une longue histoire darwinienne pour faire apparaître des processus lamarckiens.

Ainsi, la question de l'hérédité, génétique ou non, et sa cousine, celle du caractère aléatoire ou non des mutations, sont complexes, difficiles à appréhender. Elles donnent lieu à un certain degré de confusion dans les discussions entre « spécialistes », et parfois à une certaine perte de sang-froid. Je suis, comme tout biologiste actuel, confronté à ces débats, et en toute imprudence, j'ai commencé à y prendre part. Tout a débuté par de simples discussions de couloirs au LBBE, suivies de réunions plus formelles organisées par Etienne Rajon et moi-même dans le cadre du groupe de travail « génotype phénotype ». De ces échanges ont émergé des questions plus précises, puis un projet. Nous avons prudemment laissé de côté (pour un temps au moins) la question de l'évolution lamarckienne pour en poser une plus circonscrite : la sélection naturelle pourrait-elle modifier le potentiel évolutif de différents supports d'hérédité en fonction de leur taux de mutation ? L'intuition de départ est la suivante : la sélection ne devrait pas laisser des systèmes d'hérédité non génétique, très instables en comparaison avec les séquences d'ADN, faire n'importe quoi avec le phénotype. Les modèles que nous avons développés ont confirmé cette intuition, mais nous suggèrent aussi qu'en environnement non constant, les supports d'hérédité les moins stables pourraient au contraire être amenés à peser lourd (Rajon & Charlat, 2019). Avec les stages de M2 de Juliette Damiano et de Matéo Melki, nous avons exploré cette idée de manière plus approfondie, en intégrant dans nos modèles la notion « d'innovation évolutive », dont nous pensons à priori qu'elle devrait être l'apanage des

supports d'hérédité les plus stables, ceux dont la robustesse, c'est-à-dire l'effet des mutations, est peu contrainte par la sélection.

Nous ne faisons là qu'entrouvrir la boîte de Pandore de l'hérédité non génétique. Nous tâchons en premier lieu d'y voir clair dans un paysage complexe, où il nous a semblé que le taux de mutation était une variable clef, dont il fallait explorer les implications. Mais il y a aussi cette question de l'évolution lamarckienne, distincte mais connexe à celle de l'hérédité non génétique. Je serais bien en peine, à ce jour, de donner un « avis d'expert » sur l'importance de ces deux phénomènes longtemps mis au ban de la pensée dominante en biologie. Quand je constate la puissance explicative de l'évolution moléculaire, centrée à 100% sur l'ADN et sur l'hypothèse des mutations aléatoires, je me dis que le reste est peut-être effectivement du domaine du détail, du négligeable. Mais en prenant conscience que la biologie évolutive moderne s'est construite sur des simplifications réductrices, et a développé des outils pour n'explorer que ces pistes-là, je me demande dans quelles ornières épistémologiques nous pourrions nous trouver. Alors par précaution, je me dis qu'il faut aller voir, essayer de penser l'évolution en y intégrant ces possibilités, quitte à s'en détourner plus tard, mais le cœur net.

Horizon

« Horizon » est le nom de code du projet occupant une bonne moitié de mon temps depuis juillet 2018 et vraisemblablement pour encore quelque temps. Son titre complet : « Patrons et processus du transfert horizontal d'ADN : une exploration approfondie de la voie hôtes-parasitoïdes ». J'aurai l'occasion de revenir sur son contenu et sur nos objectifs, mais je souhaitais décrire ici la genèse du projet. Il repose en premier lieu sur un cadre écologique très solide, fruit de 40 années de travail de terrain par Daniel Janzen et l'équipe de l'Area de Conservacion Guanacaste au Costa Rica, ayant permis de répertorier de manière quasi exhaustive le réseau d'interactions entre les lépidoptères et trois grandes familles de parasitoïdes. Dans un mode de vie comparable à celui des « Aliens » imaginés par Dan O'Bannon, les parasitoïdes peuvent être considérés comme des prédateurs, puisqu'ils consomment leurs victimes, mais également comme des parasites, puisqu'ils le font de l'intérieur, ce qui leur donne ce caractère télégénique incontestable, et leur vaut cette dénomination spéciale de « *parasitoïdes* », ceux qui « ressemblent aux parasites ». Si les mammifères semblent exempts de tels ennemis dans le monde réel, les arthropodes eux, et les larves de lépidoptères en particulier, les chenilles, subissent très souvent leurs attaques. Dans le système Horizon par exemple, sur 161 959 chenilles collectées sur le terrain, 46 367, soit 29%, ont donné lieu à l'émergence, non d'un papillon adulte, mais d'un parasitoïde. Dans le cadre d'une collaboration avec Paul Hebert, fondateur de la « Barcoding of Life Database » au Canada, ces données écologiques ont été depuis une quinzaine d'années complétées par un effort taxonomique impressionnant, alliant l'expertise des entomologistes à un typage moléculaire quasi systématique par la méthode de « barcode ADN » : de chaque spécimen adulte, papillon ou parasitoïde, de l'ADN a été prélevé à partir

d'une patte, pour séquencer une portion du gène mitochondrial CO1, un marqueur moléculaire devenu le standard des systématiciens chez les animaux.

J'ai eu connaissance de ce jeu de données dès 2009, alors que j'évaluais un article le décrivant, et dont je me souviens qu'il était à la (dé)mesure de ses effectifs (70 pages !) (Janzen *et al.*, 2009). On pouvait reprocher à ce projet son caractère excessivement descriptif, mais là n'était pas la question, puisque son ampleur en constituait une justification évidente, notamment pour les opportunités futures qu'il pouvait ouvrir. En particulier, il me semblait que ce système offrait une occasion de tester l'hypothèse des transferts horizontaux de gènes entre espèces écologiquement liées par des relations durables et spécifiques ; une occasion trop belle pour ne pas être considérée sérieusement. Une fois l'article publié, je contactai donc Dan Janzen pour lui proposer une collaboration. Mais cette première proposition resta infructueuse, notamment du fait du caractère très contraignant des permis d'utilisation des extraits d'ADN disponibles, qui devait se limiter strictement au séquençage d'un gène mitochondrial. Quelques années plus tard, en 2016, mon collègue et voisin de bureau Julien Varaldi, qui cherchait à mettre en évidence d'éventuels nouveaux cas de domestication virale chez les hyménoptères, parvenait à obtenir des génomes d'insectes quasi complets à partir de quantités infimes d'ADN. Ce résultat technique venait renforcer l'idée que les extraits d'ADN issus du Costa Rica et stockés au Canada pourraient effectivement donner lieu à des génomes complets. Ces arguments à l'appui, je parvenai finalement à convaincre Paul Hebert et Dan Janzen de demander un élargissement des possibilités d'utilisation des extraits d'ADN.

Convaincu, par expérience, de l'intérêt des collaborations avec mes voisins proches, je sollicitais aussi plusieurs collègues au sein du LBBE : Julien Varaldi d'abord, que je viens de mentionner, pour son expertise dans le domaine des relations hôtes / parasitoïdes et des transferts horizontaux médiés par les virus ; Vincent Miele, spécialiste des analyses de réseaux ; Vincent Daubin et Damien de Vienne, spécialistes des méthodes de cophylogénie pour la détection des transferts horizontaux ; et enfin, un peu plus loin, Clément Gilbert (qui était alors à Poitiers et a rejoint depuis le laboratoire « Évolution, Génomes, Comportement, Écologie » à Gif-sur-Yvette), spécialisé dans l'étude des transferts horizontaux d'éléments transposables, et avec qui j'avais déjà eu l'occasion de collaborer autour de cette question (Reiss *et al.*, 2019). Le projet a pu voir concrètement le jour grâce à l'obtention d'un financement auprès de l'ANR, et l'équipe est au complet depuis le recrutement en 2020 de Samuel Barreto en tant que chercheur post-doctorant pour une durée de trois ans. Comme je le décrirai dans les sections suivantes, nous avons pour principaux objectifs d'évaluer la contribution du lien hôte / parasitoïde aux transferts horizontaux, et de préciser l'ampleur de ce phénomène, c'est-à-dire d'estimer sa fréquence et la nature des éléments génétiques impliqués.

Humeurs

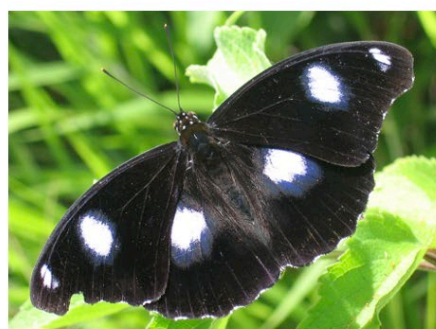
Certains jours j'ai l'esprit clair, frais, dispo, tourné vers le *contenu* : la science, les questions. D'autres jours, il est confus, entravé par l'égo, entraîné en spirale sur un petit vélo. Comment concilier ces variations, qui échappent en grande partie à tout contrôle, avec des exigences légitimes de régularité, avec les engagements, les attentes ? Certaines pistes, que je n'ai pas négligées, nous mèneraient trop loin du cadre pour être décrites ici ; mais elles ont leur pendant professionnel. Interagir, retrouver dans l'échange le plaisir simple de réfléchir, par petits pas, de chercher et trouver des solutions ; quotidiennement si possible. Accepter qu'il y ait des hauts et des bas, et se consacrer à des tâches simples à défaut de mieux. Diversifier les sujets, plus ou moins abstraits, plus ou moins ancrés dans mon champ disciplinaire.

Supposant que mon cas n'est pas isolé (pourquoi le serait-il ?), je me demande comment font les autres. Ce sujet est-il trop intime pour trouver sa place dans un cadre professionnel ? Ou trop essentiel pour ne pas être pris à bras le corps (qu'on cherche sincèrement à maximiser le bien-être des « personnels de la recherche » ou, secrètement, à maximiser leur productivité) ?

Hypolimnys bolina (la lune bleue)

J'ai parlé de « la » *Drosophile* en tant qu'espèce non négligeable de mon passé d'experimentaliste ; je ne peux non plus ignorer *Hypolimnys bolina*, dont le nom vernaculaire anglais « *the blue moon butterfly* » (en référence à l'iridescence bleue des ornements alaires des mâles) pourrait donner lieu à une jolie traduction française... Je lui dois aussi beaucoup d'heures de labeur, partagées avec les amis et amies qui composaient le *butterfly group* de la station Gump à Moorea, que j'ai eu la chance de pouvoir constituer pendant mon post-doc. Mais je lui dois surtout quelques belles découvertes et aventures que je décrirai dans la deuxième partie du manuscrit. Je mentionnerai seulement ici cet apprentissage qu'est celui du terrain. Ayant arpenté tant de sentiers à la recherche de « la lune bleue », j'ai pu sentir la richesse de cette biologie en milieu naturel. Sur le terrain, il me semble avoir appris à connaître mon sujet d'étude au-delà des mots.

J'aurais pu y puiser sans limites de nouvelles interrogations, de nouveaux projets, dont le caractère naturel, réaliste, aurait été une justification suffisante en elle-même : pourquoi telle plante hôte ici et pas ailleurs, pourquoi tel comportement sur cette île, ou à cette heure-ci de



***Hypolimnys bolina* doit son nom vernaculaire anglais, qui pourrait être traduit par « la lune bleue », à l'iridescence bleue des tâches alaires des mâles (en haut).**

la journée ? De fait, je me suis pourtant détourné du terrain. C'est sans doute avant tout une affaire de circonstances. La Polynésie française constituait peut-être un cadre plus engageant que les campagnes lyonnaises ; et j'avais rapporté de matériel à analyser... Surtout, j'ai pris goût, dans l'environnement propice que constitue le LBBE, à ces approches bioinformatiques et théoriques, aux nouvelles échelles d'investigation qu'elles rendent accessibles. Quoi qu'il en soit, je me dis qu'il faudra songer à revenir sur le terrain, tôt ou tard. Le projet Horizon pourrait en offrir une occasion...

LBBE

Le Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive a un nom à coucher dehors. Surtout si l'aubergiste méfiant (qui donne son sens étymologique à cette expression...) n'aime pas les caméras de surveillance et voit dans « la biométrie » la science de la reconnaissance automatique des visages. Mais il n'y est pas du tout ! Certes, ce terme a plusieurs fois flirté, depuis son invention, avec des applications et des idéologies douteuses, depuis le génial (mais eugéniste) Sir Francis Galton, jusqu'au passeport biométrique. Mais son sens originel porte plutôt sur la biostatistique, et plus généralement encore sur une approche mathématique du vivant. Et puis dans LBBE, il y a aussi « B et E » pour « biologie évolutive », une discipline que j'aime à croire plus avenante. Quoi qu'il en soit, derrière ce nom, que je n'ai pas choisi, se trouve un merveilleux laboratoire, qui est aussi mon cadre de travail.

Cette entrée est l'occasion pour moi de dire le bien que je pense de cette structure, de saluer le travail de celles et ceux qui ont œuvré et œuvrent à son existence et son fonctionnement. De fait, j'ai trouvé dans ce laboratoire une terre d'accueil idéale au moment de mon recrutement au CNRS : des collègues (et une hiérarchie) encourageants et bienveillants, des moyens adéquats (en cohérence avec un large soutien direct du CNRS via un financement ATIP), et un fonctionnement solidaire, très précieux en période de vaches maigres, en particulier à l'échelle de l'équipe « Génétique et Évolution des Interactions hôtes parasites » (récemment rebaptisée « Génétique et Évolution des Interactions ») que je remercie également ici. La diversité des compétences et la porosité des différentes structures (équipes, départements) m'ont permis de tisser au sein de ce laboratoire un réseau d'interactions et de collaborations intenses et quotidiennes, sans lequel je ne saurais travailler. Un grand merci au LBBE ! Longue vie au LBBE ! (Sous ce nom ou un autre...)

Liberté

Quelle chance d'avoir le choix ! Et quel embarras... Un choix certes contraint par l'institution et ses attentes légitimes de productions tangibles, contraint aussi par un cadre théorique qui peut peser lourd ; mais le choix même de remettre en question ce cadre, ou d'y revenir, tout compte fait. Cette liberté est celle que je vis concrètement, au sein d'un laboratoire essentiellement

bienveillant et ouvert, et au-dessus, d'un CNRS qui continue, malgré tout, à placer haut cette valeur. Mais elle a un prix : la responsabilité, et avec elle, le doute. Je suis responsable de mes directions, puisque je peux les choisir et en changer. Alors, quand j'ai la sensation de piétiner, ou de tourner en rond, la tentation est grande de changer de chemin, d'aller voir ailleurs, alors que le problème se situe peut-être, non dans le contenu, mais dans une simple lassitude, celle que Valmont (dans la peau de John Malkovich) qualifie de « loi de la nature »¹²; dans ces sautes d'humeur, mentionnées ci-dessus ; dans un petit sentiment entêtant d'incompétence, d'imposture...

Face à ce genre de difficultés, je remercie le cadre institutionnel, qui nous « impose » malgré tout, en tout cas nous encourage vivement, à finaliser les projets, à aller au bout, à mettre en forme, à conclure, à publier. Est-ce à dire que ma liberté est trop grande ? Est-ce qu'il faudrait réduire mes marges de manœuvre ? Je n'exclus pas cette conclusion. J'imagine notamment un autre fonctionnement qui, tout en restant collégial plutôt que hiérarchique, pourrait générer des dynamiques collectives enthousiasmantes et efficaces. Imaginons que des équipes entières, disons d'une dizaine de personnes, aux compétences variées, poursuivent un objectif commun ? Où chacun, de son plein gré, accepterait de n'apporter qu'une petite pierre à un grand édifice ? Je suppose que des fonctionnements de cet ordre, dans des versions sans doute moins idylliques, sont à l'œuvre dans des laboratoires portés sur des thématiques appliquées, qui fondent naturellement un « objectif commun », ou dans les pôles « recherche et développement » de certaines entreprises privées.

Mon expérience m'indique qu'il est très difficile de fédérer de telles dynamiques collectives dans le monde de la recherche fondamentale, en tout cas dans celui que je pratique. Je me souviens, par exemple, d'un exercice d'anticipation collective, de « prospective » organisé par « l'Institut Écologie et Environnement » du CNRS, en février 2017 à Bordeaux. Nous avions carte blanche pour proposer ensemble des directions prioritaires. Nous n'étions pas si nombreux, du LBBE en tout cas, à nous être portés volontaires, ce qui constituait un premier signe non encourageant. Je me suis prêté au jeu, pour ma part, mais d'abord sans grand enthousiasme, je l'avoue ; avec plutôt cette sensation qu'on ne pouvait pas boudier une telle proposition, mais sans trop y croire. Il y a eu, bien sûr, des échanges constructifs, des ébauches de ponts jetés entre disciplines. Nous avons par exemple, avec Fabrice Vavre, tenté d'impulser des propositions pour une fusion entre « écologie des communautés » d'une part et « évolution des symbioses » d'autres part, sur la base de cette multiplicité des échelles d'individualités, où des processus comparables à des échelles distinctes pourraient gagner à être analysés avec des outils techniques et conceptuels communs. Nous n'avons pas fait chou blanc, mais presque. Non par faute de bonnes volontés des uns ou des autres, mais parce que le chemin est long entre de telles idées, de telles grandes orientations, et des propositions concrètes de projets

¹² Choderlos de Laclos, Les liaisons dangereuses : « On s'ennuie de tout, mon Ange, c'est une Loi de la Nature ; ce n'est pas ma faute. »

de recherche fédérateurs, où chacun trouverait effectivement sa place, où ses compétences seraient pleinement reconnues et mises à profit.

Le projet NSBeLife, que je décrirai plus loin, est peut-être mon expérience personnelle la plus proche de la réussite d'une telle entreprise. La route est encore très longue, mais il y a, dans cette équipe très interdisciplinaire, un « sentiment » partagé, il me semble, que le jeu en vaut la chandelle, qu'il faut effectivement creuser collectivement, et sous tous les angles, cette question de « l'émergence de la sélection naturelle dans le monde physicochimique » pour mieux comprendre la vie, et peut-être plus. Mais je parle bien d'un « sentiment » plus que d'une certitude rationnelle. Une intuition partagée, un *gut feeling* qui, je l'espère, donnera tort à Carl Sagan (justement un fondateur de l'exobiologie...) lorsqu'il écrivait « *I try not to think with my gut. If I'm serious about understanding the world, thinking with anything besides my brain, as tempting as that might be, is likely to get me into trouble* » (Sagan, 1997).

Méthode

J'ai longtemps pensé, comme une évidence, que la fin était plus intéressante que les moyens, que les questions scientifiques étaient plus stimulantes, en elles-mêmes, que les moyens de les aborder. Je me suis pourtant souvent retrouvé, de fait, à investir beaucoup de temps et d'efforts dans des développements méthodologiques. Je pense par exemple à cet objectif principal du projet SymbioCode : déterminer le degré de stabilité des associations entre les bactéries *Wolbachia* et leurs hôtes, poser une estimation sur cette variable essentielle à qui souhaite comprendre l'évolution de cette symbiose si particulière. La tâche s'est avérée ardue, voire aride. La question elle-même a révélé ses zones d'ombres à mesure que nous approchions des réponses. De quelle *Wolbachia* parle-t-on, dans toute cette diversité ? Quel est le sens d'une « stabilité moyenne » si la distribution sous-jacente est multimodale, si bien que la moyenne ne reflète aucune réalité ? Et quand doit-on considérer qu'une espèce est effectivement porteuse de *Wolbachia*, ou qu'elle a perdu son infection, dans la mesure où une branche de l'arbre, une lignée hôte, peut représenter une espèce, un clade, ou seulement un individu ? Ce n'est pas dans la question initiale que se sont révélées ces subtilités, qui constituent en elles-mêmes des « progrès », des petits pas vers une image plus réaliste du problème, mais bien dans la méthode, dans la nécessité de formaliser un modèle pour expliquer les données, de définir des paramètres avant de chercher à les estimer. Ainsi, le développement de « la bonne méthode », celle que nous avons choisie au final, a peut-être constitué l'étape la plus fertile sur le fond (Bailly-Bechet *et al.*, 2017).

Et il y a eu d'autres occasions. Je pense à ce projet qui, depuis ma thèse, continue à m'occuper en arrière-plan, portant sur le déterminisme génétique de l'incompatibilité cytoplasmique, en particulier chez le moustique *Culex pipiens*, casse-tête numéro 1 dans ce domaine. Il y a eu cette idée de départ qu'une seule paire de gènes toxine / antidote ne pouvait suffire à expliquer un jeu de données aussi complexe, comprenant en particulier des relations

de compatibilité « non-transitives » entre différentes lignées de moustiques (Atyame *et al.*, 2011b, 2014). Puis, quelques années de piétinement sur un problème qui devait s'avérer « NP-complet », c'est-à-dire insoluble d'un point de vue algorithmique, à moins de découvrir des « heuristiques », des astuces appropriées. C'est justement en collaborant avec Igor Nor, un passionné du jeu d'échecs, étranger à la biologie, en traduisant la question dans un autre langage, mathématique, que le problème s'est vu clarifié. La réponse finale (« il faut au moins 5 paires de gènes toxines / antidotes pour expliquer tout ce bazar ») avait un petit goût de frustration, de « tout ça pour ça... », qui ressemblait de près au « 42 », la fameuse « réponse à toutes les questions de l'univers », découverte par le voyageur intergalactique de Douglas Adams (1979). Mais le processus qui y avait mené, ce plaisir d'avoir à préciser un problème pour le résoudre, était en soi une récompense (Nor *et al.*, 2012, 2013) doublée depuis par le plaisir de constater que ces prédictions théoriques correspondent aux données empiriques, qui s'accumulent depuis la découverte des gènes responsables de l'incompatibilité cytoplasmique (Bonneau *et al.*, 2018; Beckmann *et al.*, 2019a).

Je pourrais multiplier les exemples : j'ai pris goût aux développements méthodologiques, et surtout aux échanges, à la mise en commun qu'ils impliquent. Et ce goût m'en rappelle un autre, que j'ai déjà évoqué plus haut, pour une réflexion autour du processus scientifique, qui me semble parfois plus intrigant, plus stimulant, que l'objet de ce processus, que la question initiale. Est-ce à dire que je ne suis pas à ma place ? Qu'à trop regarder mon nombril, ou celui de mes collaborateurs, je perds un temps précieux, et aux frais du contribuable ? C'est bien possible, mais une fois que cette fenêtre est ouverte, il est difficile de la refermer. Une fois que la subjectivité de nos idées, de chacun de nos termes, du plus banal au plus technique, est mise en lumière, il est difficile de ne pas s'y arrêter, en gardant si possible en tête l'objectif final, la fameuse « question initiale ».

Microbiote (et holobionte)

Le microbiote est à la mode, de même que son cousin proche, « l'holobionte », cet organisme étendu, l'hôte et tous ses partenaires, qui déterminent le phénotype de l'ensemble. Je ne devrais pas m'en plaindre, puisqu'il y a là une reconnaissance assez explicite des « contours flous de l'individu ». Mais, comme d'autres l'ont noté (Moran & Sloan, 2015; Douglas & Werren, 2016), encore faut-il prendre le microbiote et l'holobionte avec des pincettes, ne pas les élever en nouveaux dogmes, caricatures inverses de cette conception qu'ils sont censés supplanter, celle d'un organisme au phénotype millimétré, bien centré sur son génome, le protégeant d'un monde de virus et de bactéries hostiles. Il faut sans doute y voir un effet temporaire du buzz, mais cette image du monde microbien ennemi, qui montre évidemment ses limites, semble parfois remplacée par celle, toute aussi naïve, d'une grande harmonie, d'un monde de bisounours microscopiques. Je ne parle pas seulement du grand public, mais aussi de discours bien

présents voire dominants dans certaines conférences sur le sujet, et des publications qui leur font suite (Rosenberg & Zilber-Rosenberg, 2018).

Reconnaissons donc l'avancée que constitue la prise de conscience du « phénotype étendu », du réseau complexe d'interactions qui le détermine, et de la possible émergence de nouvelles entités, de nouvelles associations, comme cibles de la sélection naturelle, tout en restant lucides sur les conditions nécessaires, assez strictes, pour que de telles émergences soient possibles. Je l'ai déjà évoqué, il y a notamment cette idée que la transmission verticale ou plus généralement, toute forme d'interdépendance, peut générer un couplage des valeurs sélectives de l'hôte et de son symbiote, et donner lieu à l'évolution de la coopération. Concernant le microbiote intestinal, la transmission verticale, ou toute autre forme d'interdépendance, est loin d'être avérée dans la plupart des cas, si bien qu'à l'heure actuelle, il me semble sage de continuer à considérer le microbiote comme faisant par défaut partie du monde extérieur ; un monde où la coopération, au sens strict défini plus haut, est l'exception plutôt que la règle.

En tant que discipline naissante, la recherche sur le microbiote fait face à plusieurs défis. Sur le plan descriptif, nous avançons vite, notamment dans notre capacité à documenter la diversité des associations, mais nos outils restent rudimentaires au regard de la complexité du problème : les marqueurs moléculaires ne sont fiables que dans la mesure où les bactéries ne recombinent pas, ou peu, ce qui est rarement le cas. Les recueils de fèces ou autres prélèvements corporels ne fournissent que des images instantanées et biaisées d'un système digestif dynamique et d'une complexité structurale folle, dont la surface est comparable à un terrain de foot où chaque brin d'herbe pourrait constituer un site d'association spécifique et crucial, perdu au milieu d'un immense mélange largement aléatoire. Le défi est aussi conceptuel, puisqu'il s'agit de penser des éléments distincts physiquement comme faisant, dans une certaine mesure, partie du même individu. Il s'agit, là-encore, de « penser en continu » ce qui nous semble a priori « discret », d'envisager des « degrés d'individualité » à différentes échelles, plutôt que des individus bien distincts.

Mutation

Il y a eu une entrée pour la *dérive*, il y en aura une, bien sûr, pour la *sélection*, et voici la *mutation*, cette « force évolutive » que j'ai décrite plus haut comme nettement *à part*, d'une nature radicalement différente des deux autres. D'abord, puisqu'elle seule opère à l'échelle des individus, à tel point qu'on peut en faire une description chimique, par exemple, « le remplacement d'une Adénine par une Guanine ». Ensuite parce qu'elle me semble suffisante pour déclencher tout le reste. Je la considère de plus en plus, finalement, comme la condition nécessaire et suffisante à l'évolution, comme le concept dont découlent nécessairement les autres. Pensons aux origines, à une molécule capable d'une forme de *réplication*, de *re*-production, c'est-à-dire dotée d'une certaine capacité auto-catalytique. Et arrêtons à ce stade très précoce pour noter

que cette idée suppose déjà d'avoir fait mentalement « le tri », d'avoir identifié, parmi toutes les propriétés de l'objet de départ, au moins une propriété dont on pourrait dire : celle-ci a été transmise, celle-ci est héréditaire. Comme je vais essayer de le détailler, il me semble qu'avant l'apparition d'une mutation, avant l'émergence d'une *variation héréditaire*, ce tri est impossible ; qu'en d'autres termes : la mutation révèle l'hérédité, elle fait émerger ce concept, elle le contient.

Supposons que la molécule mère (génération 0) soit caractérisée par trois propriétés, par trois « caractères » diraient les phylogénéticiens, A, B, et C, chacun montrant un « état de caractère » : par exemple, A1, B1 et C1. Supposons que la molécule fille (génération 1) soit caractérisée par les états de caractères A1, B2 et C2. On pourrait être tenté à ce stade de proposer que le caractère A est héréditaire, mais pas les caractères B et C, qui ont changé d'état. Pourtant, le caractère A pourrait porter sur un invariant, imposé par l'environnement comme « être composé (ou pas) de protons et d'électrons ». Il s'agit bien d'une ressemblance entre la mère et la fille, mais pas d'hérédité. Qu'en est-il des caractères B et C, qui ont tous deux changé d'état ? Seule la suite pourra nous révéler si ces changements sont de l'ordre du « simple bruit » ou de la « mutation ». Supposons que la fille produise 100 descendantes, dont la moitié présente comme elle l'état de caractère B1, et l'autre B2 : aucune covariance des états du caractère B entre les deux générations. En d'autres termes, les variations de ce caractère sont de l'ordre du bruit : toujours pas d'hérédité en vue. Mais supposons que ces mêmes 100 descendantes présentent toutes l'état C2. En d'autres termes, l'état de caractère C2 a traversé les générations. Pour clarifier l'idée, revenons vers la mère, de génération 0, et supposons qu'elle a, elle aussi, produit 100 filles, qui présentent toutes l'état A1 (invariants, non héréditaires), des états B1 ou B2 (du bruit, non héréditaire) mais presque toutes l'état C1, comme elle. Dans ce système, on constate que le caractère C peut changer d'état (de C1 à C2), mais suffisamment rarement pour générer une covariance parent / enfant : nous pouvons dire que la transition C1 vers C2 constitue une mutation, ou de manière équivalente, que le caractère C est héréditaire, en ce sens que les individus de type C1 tendent à re-produire des C1, alors que les C2 font plutôt des C2. Ainsi, hérédité et mutation seraient les deux facettes d'un même phénomène. Mais, puisque c'est le changement, la *mutation*, qui révèle, parmi toutes les ressemblances mère / fille, celles qui sont de l'ordre de l'hérédité, il me paraît plus juste, plus précis, de proposer que l'hérédité découle de la mutation.

Et dès lors que la mutation génère (par définition) de la « variation héréditaire », il y a nécessairement variation des fréquences au cours des générations, sous l'effet du hasard, et peut-être d'une plus grande efficacité de la forme C2 (ou C1) à produire de nouvelles molécules filles. Dans un langage plus ancré dans la biologie, on pourrait dire que les fréquences des allèles C1 et C2 vont nécessairement changer sous l'effet de la dérive et de la sélection. En d'autres termes, la mutation, qui génère la variance héréditaire, génère aussi nécessairement la dérive et la sélection. C'est en ce sens que ces dernières me semblent subordonnées à la première.

Mais écartons-nous de ces considérations abstraites pour revenir à plus de biologie, pour discuter d'autres aspects importants de la mutation, dans son contexte habituel. Quand je dis « mutation », en tant que biologiste standard, je pense avant tout « mutation ponctuelle », par exemple de A vers C (c'est-à-dire d'adénine à cytosine, puisque nous sommes revenus à la biologie ;-)) et je pense aussi « erreur de réplication ». Il est intrigant de réaliser que ce type particulier d'évènement mutationnel n'est pourtant pas nécessairement le plus fréquent. Des expériences d'accumulations de mutations montrent par exemple que les insertions, délétions, duplications ou autres remaniements chromosomiques sont tout aussi fréquents, sinon prépondérants (Katju & Bergthorsson, 2019). Ainsi, notre schéma mental « par défaut » ne correspond peut-être pas aux évènements les plus fréquents. Il y a pourtant une nuance forte entre « remplacer une base par une autre » et « dupliquer un gène », ou un chromosome entier. Dans le premier cas, la mutation « remplace », alors que dans les autres, elle garde à la fois le nouveau et l'ancien, ce qui offre des opportunités évolutives bien différentes. Si je cherche à élargir encore le champ des possibles de la mutation, je pense bien sûr à la recombinaison sous toute ses formes, des plus contraintes (le sexe chez les animaux, exclusivement entre organismes très apparentés) aux plus débridées (l'acquisition d'ADN libre par des bactéries compétentes). Dans le cas de la reproduction sexuée, la recombinaison s'apparente à un « échange » de portions génomiques entre deux lignées. Dans le cas de la transformation ou des autres modes de recombinaison très « ouverts », il s'agit plutôt de l'acquisition de matériel génétique exogène. On glisse alors tout naturellement vers les éléments mobiles, qui eux aussi passent de lignée en lignée : entre deux génomes proches, dans le cas de la reproduction sexuée, ou plus éloignés, via le transfert horizontal ou la recombinaison bactérienne. Ainsi la « recombinaison » au sens large donne à la mutation des allures de palette multicolore et hétérogène : il peut s'agir non seulement de remplacer un nucléotide, de dupliquer un gène, ou un génome, mais aussi d'échanger, d'importer... Non seulement de faire du neuf avec du vieux, mais éventuellement d'acquérir des éléments extérieurs. Si nous continuons sur ce chemin, nous rencontrons bientôt les symbioses, ces fusions entre lignées, qui pourraient aussi, en quelque sorte, être pensées comme des évènements mutationnels majeurs. Mais au fait, de quelle échelle parle-t-on ? De celle de la « cellule hôte », qui acquiert effectivement des éléments venus de « l'extérieur », ou de celle de l'élément mobile lui-même, élément transposable, bactérie intracellulaire, qui ne fait que « coloniser une nouvelle niche », comme n'importe quelle espèce invasive à une échelle plus macroscopique... L'empilement des échelles, des individualités, nous impose d'accepter qu'à un certain niveau, un évènement peut porter le nom de « mutation » et s'apparenter plutôt, à une échelle plus petite, à un évènement de migration, dont les conséquences relèveraient plutôt de l'écologie des communautés que de la génétique des populations.

Motivations

Pourquoi se mettre au travail le matin, se mettre à « chercher » ? Et pourquoi tel sujet plutôt que tel autre ? Quelles impulsions nous poussent à consacrer temps et énergie à une activité suivie, une activité professionnelle, à viser des objectifs à long terme, à fournir des efforts pour les atteindre ? Il y a la contrainte évidemment, la nécessité de « gagner sa vie », le contrat, dont la mise en œuvre est souvent imposée par un employeur, ou parfois, comme dans mon cas, plutôt par la morale, par le regard des collègues, aussi bienveillant soit-il. Cette source de motivation là n'est pas négligeable. Elle est notamment celle qui reste, celle qui nous fait tenir la barre, quand les autres, plus intérieures, ne sont pas au rendez-vous...

Il y a, visiblement, pour certains, une forme de quête, une question obsédante, une curiosité pure. Je pense à un François Jacob racontant l'histoire de l'opéron lactose, à cette énigme qui l'anime même dans la queue au cinéma, ou à un Charles Darwin, à cette capacité d'observation systématique faisant naître des patrons, des régularités, puis un besoin d'explications, de cohérence. Je pense à ceux-là, immodestement, avec un peu d'envie. Car je ne trouve pas en moi de telle quête. Je connais, et plutôt bien il me semble, le plaisir de la nouvelle question, de la nouvelle manière de voir, le plaisir de « comprendre ». Mais je trouve ce plaisir là à des sources diverses. Je n'ai pas de quête, en tout cas pas encore¹³.

Il y a aussi ce besoin, qui dépasse de loin le cadre scientifique, d'être reconnu. On peut trouver une forme de reconnaissance en soi-même ; je ne parle pas d'une autosatisfaction excessive voire pathologique, mais d'une bienveillance intérieure essentielle, que certains vivent peut-être naturellement, alors que d'autres doivent la cultiver avec application, et ressentent plus quotidiennement le besoin d'une reconnaissance venue de l'extérieur... Certaines activités offrent des formes de reconnaissance plus immédiates que d'autres. L'enseignement par exemple, peut réserver, dans les bons jours, de tels moments de gratitude instantanée, cette sensation d'avoir pu faire passer une idée, de voir dans les yeux des autres cette petite lumière de compréhension. La recherche est souvent plus solitaire, mais heureusement pas toujours, et je reconnais volontiers un besoin impérieux de ces moments de discussions, de réflexion à deux ou plus, qu'offrent les projets collaboratifs, et en premier lieu l'encadrement. J'y trouve cette ressource, cette impression d'être sur un bon chemin, puisque d'autres ont l'air d'accord. Ce plaisir du partage figure très haut dans la liste de mes motivations. Il ressemble, je dois l'avouer, à un autre plaisir collectif que j'ai la chance de connaître par ailleurs : le plaisir d'un moment musical partagé ; on l'appelle « le groove ». Une bonne journée de travail, il me semble, est une journée où il y a du groove.

Dans la liste des motivations, non loin du besoin de reconnaissance, mais sous une forme moins agréable pour tout le monde, se trouvent les besoins de l'égo, insatiable par définition, et se nourrissant plus de domination que de partage. Il n'est peut-être pas bienséant de

¹³ Je relis cette phrase deux ans plus tard, et je constate avec plaisir qu'elle est à nuancer. La rédaction de ce manuscrit semble avoir été l'occasion de clarifier une grande direction, qui peut sans nul doute m'occuper dans une file d'attente...

le citer, mais il occupe pourtant une place importante, dans le monde en général et dans la science en particulier, un univers où la compétition fait rage, et où l'on confond volontiers la valeur des personnes et celle de leurs accomplissements. Ne lui ôtons pas le mérite qui lui revient, puisqu'il est parfois celui qui pousse à voir plus grand, à aller plus loin. Mais tâchons de le garder à l'œil, de délimiter son champ d'action, pour laisser place aux motivations les plus sympathiques.

NSBeLife

« NSBeLife » est l'acronyme d'un projet interdisciplinaire que j'ai initié en 2019 ; un projet à la fois incertain et très stimulant. Son titre complet : « Natural Selection Beyond Life ? Observing the physico-chemical world through Darwinian glasses ». L'idée sous-jacente est née alors que je donnais une « conférence » (disons plutôt, un petit exposé) devant une audience assez inhabituelle composée principalement d'anciennes religieuses, à la maison de retraite « Sainte Élisabeth » où ma compagne travaillait alors comme animatrice culturelle. Mon intervention se faisait conjointement à celle d'un physicien (qui se trouvait être aussi un théologien averti) qui exposait à ces personnes des découvertes récentes en astrophysique suggérant que, selon toute probabilité, de nombreuses planètes dans l'univers présentaient des conditions assez similaires à celles de la terre, et vraisemblablement propices à l'émergence de la vie telle que nous la connaissons. Je présentais le point de vue d'un évolutionniste sur cette vaste question : « sommes-nous seuls dans l'univers ? ». Ce faisant, je sortais sans aucun doute de mes sentiers battus, mais j'avais néanmoins l'habitude de présenter « l'origine de la vie » comme une occasion finalement assez simple, élémentaire, de comprendre le processus de sélection naturelle : donnez à un système chimique des propriétés de réplication avec erreur, et vous obtiendrez de la variance héritable en fitness et donc de l'évolution par sélection naturelle. Mais à l'occasion de cet exposé, j'avais un peu précisé mes réflexions sur le sujet. En substance, je concluais que chercher la vie reviendrait selon moi à chercher des signatures de la sélection. Mais la conclusion était loin d'être aboutie, puisqu'il s'agissait alors de préciser à quoi pourraient bien ressembler de telles signatures. Je me souviens d'une dame curieuse qui m'interrogeait à l'issue de mon exposé, où je présentais notamment la cristallisation comme une piste intéressante en tant que processus autocatalytique : « mais alors, ils sont vivants ou non les cristaux ? ». Je me refusai à lui apporter en réponse un « non » catégorique ou un « oui » injustifié ; je demandai plus de temps pour y réfléchir.

Après un peu de lecture concernant les origines de la vie, mon intuition initiale s'est vue à la fois confortée et complexifiée. Je constatai en effet que la question de l'émergence des processus darwiniens n'était pas explicitement prise à bras le corps par ce champ de recherche, qui se penchait beaucoup plus sur des questions relevant de la chimie (comment faire des nucléotides, des acides aminés, etc). Mais si la question plus conceptuelle (et plus centrale selon moi) de l'émergence de la sélection naturelle était peu explorée, c'est qu'elle s'avère,

évidemment, plus ardue que je ne l'avais envisagée au premier abord. Quand je disais, un peu plus tôt : « donnez à un système chimique des propriétés de réplifications avec erreur, et vous obtiendrez de la variance héritable en fitness », je supposais alors une réplication et des erreurs (des mutations) analogues à celle que nous connaissons dans les systèmes vivants actuels. Supposition très problématique puisqu'elle impliquait, effectivement, d'expliquer d'abord l'émergence d'hétéropolymères complexes tels que l'ADN ou l'ARN, ce qui me ramenait à des considérations chimiques.

À l'occasion d'un appel d'offre de la « MITI » (Mission pour les Initiatives Transverses et Interdisciplinaires au CNRS) je décidai de partager mes réflexions sur ce sujet avec des collègues physiciens (tombés dans la biologie), chimistes et épistémologues, conscient qu'il faudrait des connaissances et des outils diversifiés pour aborder un tel problème. Je fus alors un peu rassuré de constater un accueil chaleureux à mes propositions, y compris de la part de collègues très spécialisés dans le domaine des origines de la vie. Ils voyaient là un angle d'attaque effectivement original et novateur : aborder la question des origines par l'angle de l'émergence des processus darwiniens, un angle très conceptuel et dégagé des *contingences* de la dure réalité chimique. Mais je constatai aussi, par ailleurs, une franche résistance de la part d'autres collègues qui trouvaient beaucoup trop simpliste de réduire la question des origines de la vie à celle des « origines de la sélection naturelle ». Cette critique se fondait justement sur l'exigence d'un certain réalisme chimique, et sur l'idée que la capacité à évoluer par sélection ne constituait qu'une des nombreuses propriétés essentielles de la vie.

Pour contourner cette critique, dont je reconnais la pertinence, je décidai de donner à ce projet une autre tournure : je ne proposais plus d'aborder la question des origines de la vie, mais plus précisément celle de la sélection naturelle elle-même. On peut refuser de « réduire la vie aux processus darwiniens », mais alors la question des processus darwiniens eux-même, et de leurs possibles occurrences multiples, devient une autre question, une question à part entière. Elle reste évidemment étroitement liée à celle des origines de la vie, mais elle en est bien distincte.

Voici donc l'objectif principal du projet NSBeLife dans sa forme actuelle : chercher à préciser les conditions d'existence de la sélection naturelle, et ses signatures. Et peut-être, dans un second temps, remettre ces réflexions au cœur des origines de la vie. Pour être honnête, je reste persuadé que c'est par ce chemin que la question des origines pourra avancer de manière significative. Comprendre comment le processus de sélection naturelle peut être initié dans des systèmes potentiellement tout autre que des acides nucléiques, et chimiquement plus accessibles (je pense notamment aux cycles autocatalytiques) (Eigen & Schuster, 1977; Vasas *et al.*, 2012; Blokhuis *et al.*, 2020) pourrait peut-être ouvrir une autre voie, et fournir un nouvel atout : la sélection naturelle, une fois initiée, pourrait alors révéler l'émergence de la vie comme un processus physico-chimique allant de soi...

Il se trouve que le projet que nous avons déposé à la MITI n'a pas été retenu, ce qui prouve qu'un appel à propositions peut faire naître des projets sans même les financer ! Car il s'agit bien, avant tout, de lire, de réfléchir, d'échanger sur la question, ce qui ne coûte pas très

cher. Il se trouve aussi que l'Institut Scientifique de Cargèse, en Corse, que j'avais contacté pour organiser un éventuel workshop si la MITI voulait bien nous financer, a suffisamment apprécié le projet pour prendre finalement à sa charge le workshop en question. Un résumé de cette réunion interdisciplinaire a depuis été publié (Charlat *et al.*, 2021), premier jalon concret de ces réflexions que je développerai dans la seconde partie du manuscrit.

Sélection naturelle

J'ai déjà évoqué la sélection à de multiples reprises. J'ai proposé plus haut cette idée qu'elle ne constituerait finalement qu'une conséquence secondaire d'un phénomène plus élémentaire, la mutation. J'ai précisé aussi qu'elle n'était efficace que dans la mesure où son *alter ego* aléatoire, la dérive, ne pesait pas trop lourd, si bien qu'une conception de l'évolution « par pur hasard » offrait le modèle de référence le plus pertinent, le meilleur « modèle nul ». Je pense utile de rappeler aussi que les mutations, quand elles ne sont pas neutres, sont pour la plupart délétères (Eyre-Walker & Keightley, 2007), si bien que la sélection est beaucoup plus souvent « purifiante » que « directionnelle » ou « balancée ». En ce sens, elle constitue globalement un frein plutôt qu'un moteur de l'évolution. Mais si la sélection naturelle, en tant que force évolutive, n'est ni la seule, ni la plus puissante, ni peut-être même la plus fondamentale, elle demeure l'idée centrale, celle qui réconcilie la biologie, science des *fonctions*, des finalités apparentes, avec cette logique élémentaire exigeant que les causes précèdent leurs effets, et non l'inverse. En offrant à la biologie son fondement théorique, elle en constitue le principe central.

Reste à préciser s'il est légitime et pertinent d'étendre le domaine d'application d'un tel principe au-delà de son terrain d'origine, vers le monde de la physique et de la chimie. J'ai du mal à croire, à imaginer, qu'un principe en apparence aussi simple ne trouve pas ailleurs que dans le monde vivant ses conditions d'existence. Mais comment ?! Un principe biologique qui viendrait se mêler de physique et de chimie ??? Dans un tel pont épistémologique, je verrais, je l'avoue, un petit pied de nez amusant de la biologie envers ces disciplines censées, selon un principe réductionniste, la contenir, l'englober. Certains, issus de la chimie notamment, refusent de considérer une telle éventualité : si la sélection naturelle peut expliquer autre chose que du biologique, c'est simplement qu'elle n'est *qu'une* manifestation d'un principe chimique plus général (Pross, 2014; Pascal & Pross, 2016). Il faudrait alors la réinventer, subtiliser à Darwin et Wallace ce qui leur appartient, et échanger la fitness pour la « *dynamic kinetic stability* ». Mais pour quelle raison le flux des idées devrait-il obéir au même ordre hiérarchique que la matière elle-même ? La matière chimique peut bien obéir aux lois de la physique, et la matière biologique à celles de la chimie, tout en laissant les concepts se promener dans tous les sens. Laissons ouverte, à ce stade, la possibilité d'une contribution théorique de la biologie à ses grandes sœurs, à travers le principe de sélection naturelle.

Symbiose

Voici un terme central mais de significations notoirement multiples et floues. L'usage commun en français, qui reflète un sens plutôt ancien pour les spécialistes, est celui « d'association à bénéfices réciproques », dont des exemples typiquement cités sont ceux des lichens ou des coraux. L'usage scientifique actuel est de qualifier ces associations de « mutualistes » et le terme de symbiose reflète plutôt son sens anglais, qui colle de prêt à son étymologie : « vie ensemble ». La symbiose désigne alors toute association « durable », sans restriction quant aux effets, bénéfiques ou non, des uns sur les autres. Cet élargissement de signification est à mettre en relation avec une prise de conscience de plus en plus aiguë dans notre domaine de la labilité des effets en question. Labilité à l'échelle évolutive d'abord : l'effet d'un symbiote sur son hôte peut rapidement évoluer. C'est le cas par exemple d'une souche de la bactérie *Wolbachia* qui réduisait la fécondité de son hôte *Drosophila simulans* il y a seulement 30 ans, alors qu'elle l'augmente depuis 2007 (Weeks *et al.*, 2007). Labilité même à l'échelle d'une vie d'insecte : un symbiote coûteux peut se révéler bénéfique dans certains contextes. J'ai évoqué plus haut le cas des bactéries *Hamiltonella defensa*, qui protègent leurs hôtes, des pucerons, contre d'éventuelles attaques de parasitoïdes (Oliver *et al.*, 2003) mais réduisent par ailleurs leur durée de vie (Vorburger & Gouskov, 2011). L'effet protecteur repose, soit dit en passant, sur la présence chez la bactérie d'un phage, troisième élément clef donc de cette association « multipartenaire », qui finit de brouiller les cartes entre ennemis et amis (Oliver *et al.*, 2009). Le terme de « symbiote », dans son sens élargi, est bien utile ici puisqu'il reste approprié dans tous les contextes le long du « continuum parasite-mutualiste ». La perspective des conflits intragénomiques vient ajouter un degré de complexité concernant le caractère mutuellement bénéfique ou non des associations entre organismes, en nous donnant conscience que certaines symbioses peuvent être considérées comme mutualistes vis-à-vis d'une partie seulement du génome. Ainsi la bactérie *Wolbachia* par exemple, qui montre une tendance à maximiser la valeur sélective de sa lignée cytoplasmique, est bien bénéfique au génome mitochondrial auquel elle est génétiquement liée, puisque transmise par la même voie strictement maternelle. Mais cette augmentation de la fitness cytoplasmique implique souvent une diminution de celle d'une partie au moins du génome nucléaire, par exemple lorsque les mâles infectés sont tués ou stérilisés. De tels effets placeraient tout naturellement *Wolbachia* du côté des « parasites ». Autre zone floue dans ce terme de « symbiose » : le critère de « durabilité » évoqué plus haut. Il fait surtout référence, il me semble, au caractère non anecdotique d'une interaction : est nommée symbiose une association suffisamment fréquente et récurrente pour donner lieu à de la coévolution. On notera que sous cette définition, d'autres types d'interactions, comme les relations proies-prédateurs, pourraient typiquement être qualifiées de symbiotiques, alors que ce n'est pas l'usage. Les relations proies-prédateurs peuvent pourtant bien être spécifiques et récurrentes. La durabilité fait donc aussi référence, visiblement, au caractère non instantané de l'interaction... Mais que dire alors de l'association entre une guêpe maçon et les araignées, paralysées mais bien vivantes, qu'elle place dans les loges construites pour ses petits ? Les

araignées restent fraîches et sont mangées une à une, à mesure que la jeune guêpe grandit à l'abri du besoin. Le temps doit leur paraître bien long, à ces araignées, mais on parle de prédation, plutôt que de symbiose. Un terme flou donc, à bien des égards, mais à ce titre très utile, pour qualifier (presque) toutes les associations entre espèces, qui le sont aussi.

Systematique

Je ne suis pas féru de systématique, pas plus que je ne suis entomologiste, malgré plus de 20 ans passés à travailler essentiellement sur des insectes. Mais je reconnais l'importance de cette tâche, un brin utopique, de répertorier la diversité du vivant, de la classer. Elle donne le cadre, où pourront se placer toutes les questions à venir, surtout depuis que cette entreprise de classification vise finalement à reconstruire le grand arbre du vivant (Hennig, 1965). Je mets donc un point d'honneur à ce que nos efforts passés d'échantillonnage sur le terrain, d'identification et de caractérisation moléculaire, dans le cadre du projet SymbioCode (qui repose sur plus de 10,000 spécimens collectés en Polynésie Française), puissent donner lieu à une meilleure connaissance de la biodiversité de ces îles (Ramage *et al.*, 2017) ; un point d'honneur à ce que ces spécimens ne soient pas un jour tombés dans l'éthanol pour nous permettre simplement d'estimer « les taux de perte et acquisition de la bactérie *Wolbachia* » (Bailly-Bechet *et al.*, 2017). Toutes nos données, photos, séquences mitochondriales, dates et référence GPS des lieux de collecte, sont disponibles dans la « *Barcoding of Life DataBase* », la base BOLD ([dx.doi.org / 10.5883 / DS-SYMC](https://dx.doi.org/10.5883/DS-SYMC)). J'ai donc plaisir à recevoir régulièrement des demandes de spécimens, que je mets à la disposition des spécialistes. Et quand ma contribution est jugée significative, quand par exemple de nouvelles espèces sont identifiées, ce qui n'est finalement pas rare, on peut me proposer de co-signer de *vrais* articles d'entomologie, un honneur que je ne refuse pas (Dierkens & Charlat, 2009; Leseigneur *et al.*, 2010; Ramage *et al.*, 2015, 2018).

Theridion charlati

Je ne résiste pas au plaisir de mentionner ici un aboutissement particulier de mes travaux ; sinon une contribution scientifique majeure, en tout cas la concrétisation d'un rêve d'enfant : un arachnologue a marqué sa reconnaissance pour mes efforts de collecte en Polynésie en baptisant une nouvelle espèce d'après mon nom (Dierkens & Ramage, 2016). Elle ne mesure peut-être que quelques millimètres, et n'est connue que par trois spécimens collectés à plus de 1000 m



d'altitude sur une montagne Tahitienne, mais elle fait ma fierté et celle de mes enfants !

Variation

La biologie semble truffée de « variations ». En particulier, les individus biologiques, à quelque échelle qu'on les définisse, sont tous des exceptions. Mais comme évoqué plus haut, la biologie évolutive a permis de théoriser cette variation, de distinguer, au moins conceptuellement, celle qui compte de celle qu'on peut négliger : la variation héritable d'une part, issue des mutations (que je préfère définir au sens large, sans préciser leur nature chimique) et d'autre part « le bruit », fruit de tous les accidents de la vie, venant perturber le « développement » ou ce qui en tient lieu chez les unicellulaires (qui font, ne l'oublions pas, l'écrasante majorité).

La génétique des populations se concentre évidemment sur les variations héritables, qui font le « polymorphisme », le matériau de la sélection et de la dérive. Mais cette évolution à petite échelle, si on lui en laisse le temps, peut évidemment donner lieu à de profondes divergences entre lignées. En ce sens, la *macroévolution* ne constitue que la conséquence à long terme de la *microévolution*. Et la « biodiversité », qui tend à faire référence à la variation entre espèces, ou entre grands clades, ne serait qu'une manifestation à long terme du polymorphisme. Pour ces raisons, je ne suis pas très attaché à cette distinction entre *micro* et *macro*-évolution. Mais si je la mentionne, c'est justement pour, une fois encore, tâcher d'identifier un continuum là où j'avais coutume de voir des catégories. Dans la perspective d'une sélection multi-niveaux, la biodiversité d'une échelle peut devenir le polymorphisme d'une autre. Ainsi le caractère « sexué ou parthénogénétique », s'il est polymorphe à l'échelle populationnelle, ne le reste pas longtemps, puisque la parthénogénèse l'emporte rapidement. Mais à l'échelle du dessus, disons, celles des « espèces », la biodiversité que constitue cette variation entre les lignées sexuées et parthénogénétiques, est aussi un polymorphisme, qui donnera lieu aussi à des formes de dérive et de sélection, au gré des événements de spéciation et d'extinction, de grands succès démographiques et de catastrophes. Et c'est à cette échelle-là, ou plutôt à toutes ces échelles en même temps, que se joue *l'évolution* du caractère en question, toujours conçue comme « variation au cours du temps des fréquences d'un état de caractère héritable » ; des fréquences qui peuvent être définies à chacune des échelles, à chaque degré d'individualité, à chaque niveau de sélection.

Vérité

J'ai grandi avec cette idée, transmise par mon entourage, par l'école, par cette culture « occidentale », héritière de Descartes, que la science donnait un accès direct à la vérité, que le monde était *intelligible*. J'ai appris que la Terre était ronde, que la gravité causait la chute des corps, et plus vaguement, que le temps était relatif à l'espace. J'ai appris aussi que deux et deux font quatre, ou qu'une année se décompose en 12 mois. Curieusement, j'ai appris tout cela

pêle-mêle. On ne m'a pas enseigné d'emblée les nuances, ou plutôt les grands fossés, séparant ces différents types de « vérités ». Certaines nous parlent du monde réel, d'autres semblent découler de principes logiques élémentaires, d'autres encore sont de simples conventions.

Plus récemment, j'ai été marqué par une série d'émissions radiophoniques, qui m'ont permis de préciser ces distinctions, et surtout en quoi les « sciences de la nature » et les théories dont elles accouchent portent moins bien que les autres ce titre de *vérités*. Ces émissions portaient sur les aventures extraordinaires qu'ont constitué les déchiffrements, dont certains très récents, de langues disparues, connues seulement par des tablettes d'argile, aux significations mystérieuses (Ameisen, 2016a). J'ai découvert que le déchiffrement des hiéroglyphes ressemblait à un jeu d'enfants à côté de certaines de ces histoires. J'ai été emporté par leur caractère particulièrement haletant. Et un jour j'ai compris pourquoi, j'ai compris le parfum particulier qu'avaient ces « histoires de sciences ». Ces tablettes portent un message. Elles ont un *sens*. Un homme, ou une femme, un jour, voulait signifier quelque chose, et l'a gravé dans l'argile. Il y avait là une *vérité* cachée, qui attendait d'être révélée, un message, un code à déchiffrer. À l'origine de ces tablettes se trouve une pensée, une intention, tout comme des intentions se trouvent à l'origine du calendrier grégorien, ou de l'arithmétique. Il en va tout autrement de la terre argileuse dont elles sont issues, ou plus généralement de tous les objets « naturels », dans le sens de « non manufacturés ». Car de deux choses l'une :

- Soit j'adhère à l'hypothèse d'un créateur intelligent à l'origine du monde, d'un grand ingénieur muni d'un plan, et je peux chercher ce plan, le *vrai* ; comme les naturalistes du 18^{ème} siècle, dans leur quête de *la classification naturelle*, celle qui suivrait le « plan divin ».
- Soit je dois reconnaître qu'il n'y a pas de « grand plan », me faire une raison ; reconnaître qu'il n'y a pas de code à déchiffrer ; que les lois de la relativité générale ne sont écrites sur aucune tablette d'argile ; qu'aucune « loi » n'existait avant d'être imaginée, puis envisagée plus tard comme explication plausible de certains observables, et enfin acceptée du plus grand nombre comme modèle dominant, que certains nomment « la vérité ».

Je repense souvent à la grand-mère d'une amie qui lui disait : « de mon temps, les virus, ça n'existait pas ». Mais ils sont peu nombreux à pouvoir encore témoigner de ce temps-là, et bientôt seuls les historiens des sciences se rappelleront qu'à une époque « les virus n'existaient pas ». Il ne s'agit évidemment pas de mettre en doute la *réalité*, sans doute très ancienne, des entités décrites aujourd'hui sous ce terme, ni de nier que leur description constitue une *découverte*, mais de reconnaître que cette catégorie-là, cette théorie, « les virus » en tant que concept, constitue bien une *invention* récente. Et d'autres théories, plus opérationnelles, plus précises, succéderont vraisemblablement un jour à celle-ci, sans nécessairement la balayer, tout comme la physique moderne n'a pas balayé la physique newtonienne.

Pour préciser mon propos, j'en appelle une fois encore à la science-fiction. Dans le film « Matrix », le personnage de Neo, sous les traits de Keanu Reeves, découvre que le monde dans lequel il pense vivre est un simulacre, que les humains sont asservis par des machines qui contrôlent leurs pensées, leur existence virtuelle. Dans la réalité, ils vivent dans des incubateurs.

Ce scénario nous offre une occasion de préciser une distinction radicale entre la réalité d'une part et le « simulacre » d'autre part : la matrice peut, au moins en principe, être décodée, mais pas le monde réel. Neo peut *vraiment* traduire la simulation en un « langage machine » fait de 1 et de 0. Mais il ne lui viendrait pas à l'idée de chercher à *cracker le code* du monde réel. À moins bien sûr, de penser que cet étage, là aussi, est le fruit d'une Matrice, que la « réalité » est, elle aussi, le fruit d'un créateur. Mais un tel retour à la case départ ne ferait que reculer le problème, qui deviendrait celui de « l'origine du créateur », etc... Il me semble que cette culture cartésienne a fait de nous, et surtout des scientifiques, des Neo naïfs : des Neo qui, sortis de La Matrice, prétendraient à nouveau chercher et découvrir *la* vérité sur le monde ; n'ayons pas peur des mots : des positivistes.

Pourquoi une telle confusion entretenue entre science et vérité ? Peut-être en raison d'une filiation directe entre la science telle que nous la pratiquons et cette croyance fondatrice en un monde créé par un être pensant. Revenons sur cet exemple de la « classification naturelle ». Il me semble qu'on attribue à Jussieu cette manière, toute nouvelle à cette époque, de classer les êtres vivants (de Jussieu, 1789) : plutôt que de penser des catégories à priori et d'y ranger les espèces, Jussieu propose de procéder dans l'autre sens ; de partir des *caractères* pour regrouper en de petits ensembles les espèces les plus ressemblantes, puis de regrouper ces ensembles en d'autres, plus grands, et ainsi de suite. Ce système est adopté comme particulièrement opérant puisqu'il révèle des régularités : de nombreux caractères coïncident ; ils ne sont pas distribués au hasard. Un peu plus tard, la théorie de l'évolution se fondera notamment sur cette observation, et en proposera une explication très convaincante : la diversification à partir d'une origine commune. C'est d'ailleurs, à peu de choses près, ce même principe qui sous-tend les algorithmes actuels de reconstruction phylogénétique. En d'autres termes, il se trouve qu'en classant le monde vivant de cette manière, qui semblait plus pertinente qu'une autre, en cherchant, sous l'hypothèse d'un plan divin, une *logique* dans la nature, les naturalistes fondateurs en ont bien trouvé une, justifiée à posteriori par la théorie de l'évolution. Notons bien que pour chercher une telle logique, il a d'abord fallu y croire. Et dans un injuste retour des choses, cette approche-là de la nature, ce pari sur son *intelligibilité*, a finalement accouché de théories qui nous permettent de concevoir un monde dénué de créateur. « *It's like confessing a murder* », écrit Darwin à son ami botaniste Joseph Hooker. Il parle de cette découverte de la sélection naturelle, de ce tour de force intellectuel qui permettrait de penser le monde, et en particulier l'origine des êtres vivants, dans leur incroyable complexité, sans faire l'hypothèse d'un concepteur.

Alors, si nous ne sommes pas dans La Matrice, s'il n'y a pas de tablette d'argile à déchiffrer, que reste-t-il aux sciences de la nature, aux scientifiques que nous sommes ? Il nous reste une tâche, plus belle encore à mes yeux qu'une quête de *la* vérité, celle de peindre le grand tableau du monde. Mais qu'on ne s'y trompe pas, ma proposition est à distinguer de celle d'un *relativisme* radical, qui voudrait voir dans ce « tableau scientifique » une œuvre parmi d'autres, équivalente aux autres. Je reconnais au contraire à ce tableau une nature toute particulière : il n'est pas (seulement) une œuvre d'art, il est (aussi) une œuvre de raison. Et je rends volontiers

à Descartes ce qui lui appartient : cette manière-là de décrire le monde a quelque chose de très spécial, et de redoutablement efficace, notamment quand il s'agit *d'agir* sur lui, de le contrôler, de soigner des maladies, de faire voler des avions, de prévoir la pluie et le beau temps. Cette manière-là, que j'appelle la science, tire cette puissance d'abord d'une cohérence interne : si deux théories se contredisent solidement, c'est que l'une des deux est fausse, ou peut-être les deux. Et elle exige par ailleurs une adéquation avec ce que nous percevons du réel, aussi maigres et subjectives soient ces perceptions. Ainsi, sans pouvoir toucher au *vrai*, la science sait, en identifiant des contradictions, s'écarter du *faux* (Popper, 1963) : la théorie selon laquelle la terre serait plate est en profonde incohérence avec de nombreux observables, au contraire de celle qui lui a succédé, non réfutée à ce jour, selon laquelle elle serait sphérique ou presque. Finalement, poser comme Jussieu l'hypothèse d'une logique sous-jacente, d'un grand plan, reste une manière efficace, peut-être la meilleure, de peindre le tableau du monde, d'en construire un modèle toujours plus détaillé, toujours plus cohérent. Mais en tant que « faiseurs » et « passeurs » de science, n'oublions pas qu'elle n'est finalement qu'une heuristique : continuons, pour avancer, de « faire comme si » il y avait un plan, mais gardons-nous de confondre le monde et son tableau. Si complet et précis soit le tableau du monde, il n'en sera jamais qu'une représentation abstraite, une idéalisation, et vraisemblablement, une parmi d'autres possibles.

J'espère ne pas apparaître à ce stade comme un chercheur perdu pour la cause, égaré dans le mysticisme, car je me sens dans cette position plus rationnel que jamais. Et à vrai dire, je voudrais aller un peu plus loin. J'ai assisté sur internet à un exposé de Donald Hoffman, au sujet de la perception du réel (Hoffman, 2019). Ce psychologue de la cognition nous invite d'abord, en douceur, à reconnaître que nos perceptions sont partielles, que nous ne percevons par exemple qu'une partie des ondes électromagnétiques. Puis il présente un raisonnement ancré dans la biologie, et notamment dans une perspective évolutionniste. Il nous rappelle simplement que les caractères des êtres vivants, en tant que fruits de la sélection naturelle, leur permettent de survivre et se reproduire, ce qui n'implique pas nécessairement une perception fidèle du monde. Il cite en démonstration le cas d'un coléoptère de la famille des Buprestidae, en Australie, dont les mâles se trouvaient écartés de leur mission fondamentale de reproduction par des bouteilles de bière abandonnées dans la nature, qui se trouvaient être plus attractantes que les femelles elles-mêmes (Gwynne & Rentz, 1983). Cet exemple me semble, en effet, assez démonstratif du caractère non seulement partiel,



« Beetles on the bottles ». Même si nous sommes peut-être un peu plus lucides, les mâles *Julodimorpha bakervelli*, cherchant à copuler avec des bouteilles de bière, nous rappellent le caractère parcellaire et subjectif de nos perceptions.

mais aussi extrêmement biaisé et « interprétatif » de nos perceptions : ces insectes perçoivent du marron brillant d'une certaine longueur d'ondes et traduisent cette perception en : « voici une femelle très attirante ». À partir de ce constat, étayé de nombreux autres exemples, Donald Hoffman nous propose par la suite une métaphore, qui trouve, à mes yeux, des allures de démonstration. Vous êtes devant votre ordinateur, en train de faire glisser des fichiers ou d'envoyer des emails. Vous savez utiliser votre ordinateur, grâce à une interface qui vous est intelligible. Mais si vous n'aviez accès qu'à cette interface, à ces icônes glissant sur un « bureau », ces lettres qui s'affichent quand vous appuyez sur les boutons, sauriez-vous imaginer la structure d'un ordinateur ? Selon Donald Hoffman, nos perceptions sont non seulement partielles, mais elles sont aussi des constructions mentales très élaborées, qui forment une telle « interface ». Ce que nous percevons du monde réel, ce sont les icônes, mais certainement pas les circuits imprimés, et encore moins les courants électriques qui y circulent. Je me trouve actuellement dans cette perspective, convaincu qu'entre moi et le réel, dont je ne remets pas l'existence en doute, il y a bien une relation, mais vraisemblablement très distante. Chercher à découvrir les circuits imprimés à partir des icônes relève d'une ambition assez folle, reconnaissons-le. Mais la tâche des scientifiques l'est plus encore, puisque dans le monde réel, il n'y a rien de tel que des circuits imprimés, rien de tel qu'un « plan d'ordinateur », conçu par des ingénieurs. Nous ne sommes pas dans La Matrice. Enfin... il me semble ;-)

Vie

Grand paradoxe de la biologie : elle a bien du mal à définir son objet. L'évolutionniste que je suis n'en a jamais été vraiment dérangé : dans une perspective évolutive, c'est-à-dire historique, je peux m'en tenir à simplement considérer « la vie » comme « le groupe monophylétique issu d'une même souche, d'une même origine, aussi lointaine et incertaine soit-elle ». Il me semble en effet que l'ascendance commune permet de lever les ambiguïtés rencontrées par des approches plus synchroniques, reposant sur des « critères » comme « la cellule » ou « le métabolisme », qui tombent nécessairement sur des exceptions gênantes, comme les virus. Les virus, tout acellulaires et dépendants qu'ils soient, partagent bien quelques fondamentaux biochimiques avec le reste du monde vivant, attestant d'une origine vraisemblablement commune. En ce sens, dans une perspective historique, la question de leur appartenance ou non au monde vivant me semble tout simplement réglée.

Pourtant, mon intérêt récent, dans le cadre du projet NSBeLife, pour l'origine de la vie, et plus généralement pour les conditions d'existence d'une évolution darwinienne, m'a amené à considérer cette question, celle des « limites du vivant » de manière un peu plus précise, sinon concrète. Car la perspective historique mentionnée plus haut ne suffit plus si l'on considère de près le processus même de l'émergence de la vie : je peux bien accepter une définition de la vie actuelle comme « tout ce qui dérive de son origine » mais alors comment nommer les premières étincelles ? Comment qualifier « ce qui donnera lieu à la vie », sans être pourtant

bien vivant ? Comme mentionné plus haut, j'ai abordé ce problème sous un angle radicalement darwinien, en substituant à la question des « origines de la vie » celle des « origines de la sélection naturelle ». Ce faisant, j'en suis venu, sur ce thème comme bien d'autres, à réaliser que la recherche d'une « définition » resterait vaine tant qu'elle se voudrait catégorielle. Je m'explique. Imaginons que par quelque magie, nous parvenions à reconstituer dans le détail le film des origines, que nous puissions regarder une à une les réactions chimiques qui donnèrent finalement naissance aux acides nucléiques, aux protéines, aux cellules, etc. Le point de départ serait, par définition, non vivant, par opposition au point d'arrivée. Mais quand, à quelle seconde exacte, devrait-on décréter que la vie a commencé ? Dans une telle perspective, la nécessité d'adopter une approche quantitative, par opposition à une approche catégorielle, n'est-elle pas évidente ? Cette proposition, de rechercher une quantification du « degré de vie », un degré de « *liveness* », plutôt qu'une ligne de démarcation franche entre vivant et non vivant, est bien présente dans la littérature de ce domaine (Bruylants *et al.*, 2011; Pascal & Le Sergeant d'Hendecourt, 2015; Heams, 2019; Malaterre & Chartier, 2021) mais elle reste à mon sens trop minoritaire, et j'anticipe qu'elle ne le restera pas longtemps. Ce changement de perspective ne règle évidemment pas la question, puisqu'il reste à préciser ce qui pourrait être entendu par « degré de vie ». La piste explorée, dans le cadre du projet NSBeLife, est celle de la sélection naturelle, avec ce pari, cette intuition, que « quantifier la vie » reviendrait à « quantifier la sélection ». Le projet demeure incertain, mais nous voilà peut-être plus près du but que quand nous cherchions simplement à « définir la vie ».

Virus multipartite

À l'occasion d'un séminaire de Romain Gallet donné au LBBE le 18 octobre 2018, j'ai découvert l'existence des « virus multipartites » qui sont venus faire voler en éclat le peu de certitudes qui me restaient au sujet de l'individu et de ses contours. Connus finalement de longue date (Brakke *et al.*, 1951), ces virus doivent leur nom au fait que l'intégralité de leur génome ne se trouve jamais au sein d'une seule particule virale. Ainsi, leur cycle complet repose sur la cooccurrence de multiples particules, qui permettent collectivement la production de l'ensemble des protéines nécessaires à l'assemblage de nouveaux virus. Plus surprenant encore, les travaux récents de Romain et ses collègues montrent que les différents sous-éléments peuvent être produits par des cellules hôtes distinctes, si bien que les différentes sous-parties du génome ne doivent pas nécessairement se trouver dans une seule cellule (Sicard *et al.*, 2019). Ainsi, un individu peut être distribué dans plusieurs « corps ». Les interdépendances fonctionnelles très étroites qui, il me semble, fondent l'individu, ne sont pas nécessairement associées à une agrégation spatiale de ses composants.

Wolbachia

Dans les cellules de la majorité des insectes, et de beaucoup d'autres arthropodes, se trouvent des bactéries qualifiées de « symbiotes facultatifs », dans le sens où elles ne semblent pas à priori indispensables à leurs hôtes. *Wolbachia* est la plus fréquente d'entre elles, un succès évolutif qu'elle doit vraisemblablement à sa capacité inégalée à détourner l'effort reproductif de ses hôtes à son propre avantage, via des mécanismes variés mais regroupés sous le terme de « parasitisme de la reproduction » (O'Neill *et al.*, 1997; Charlat *et al.*, 2003b). Ce terme générique se justifie notamment par une logique évolutive commune. Transmise par les femelles uniquement, *Wolbachia* tend à maximiser spécifiquement la fitness de sa lignée cytoplasmique, en augmentant par exemple la fitness des femelles infectées, ou bien le nombre de filles qu'elles produisent, ou encore la fitness de leurs filles ; tout ceci, bien souvent, au détriment des mâles, qui constituent, pour la bactérie, des « impasses évolutives ». Imaginons par exemple qu'une nouvelle mutation de cette bactérie, transmise des mères à leurs descendants, lui confère un effet létal sur les mâles. Une femelle porteuse se porte bien, de même que ses filles, mais la bactérie tuera tous ses fils. La fitness de la bactérie n'en est pas amoindrie : puisque seules les filles transmettront l'infection aux générations futures, le fait qu'elle élimine les fils n'est pas un désavantage. Au contraire, ces filles infectées peuvent même se porter mieux que d'autres, notamment si leurs frères constituent des compétiteurs pour des ressources limitées. Beaucoup mieux même, si comme les larves de Coccinelles, elles peuvent, à peine sorties de l'œuf, consommer leur jeunes frères moribonds. Ce nouveau trait est alors sélectionné et donne à la bactérie une capacité invasive : les lignées cytoplasmiques infectées se transmettent plus efficacement que les autres, et deviennent plus fréquentes. De fait, ce trait n'est pas hypothétique mais effectivement observé dans de nombreuses espèces hôtes de *Wolbachia*, et décrit sous le terme de « *male killing* » ; on aurait pu le nommer plus précisément, le « *son killing* », le meurtre des fils.

Autres espèces hôtes, autres « souches » de la très diverse lignée des *Wolbachia* et autres mœurs. L'induction de parthénogénèse par exemple. Chez les hyménoptères, où les œufs non fécondés deviennent naturellement des mâles (on parle de parthénogénèse arrhénotoque) *Wolbachia* inhibe la dernière étape de la première mitose, c'est-à-dire la répartition des deux lots chromosomiques identiques en deux cellules filles. Ce faisant, la bactérie transforme un futur mâle haploïde en une future femelle diploïde. La parthénogénèse est alors devenue thélytoque : les femelles peuvent engendrer des filles sans s'accoupler. Un tel phénomène, très invasif puisqu'il double la capacité des femelles infectées à produire des femelles, peut rapidement mener à la disparition pure et simple des mâles. À terme, les facultés sexuelles de ces insectes n'étant plus sous sélection, elles dégénèrent, verrouillant l'association dans une interdépendance totale entre la bactérie et son hôte.

Chez les crustacés isopodes terrestres, mieux connus sous le nom de « cloportes », *Wolbachia* féminise une fois encore le développement embryonnaire, mais cette fois en interférant avec l'hormone androgène plutôt qu'en jouant avec la ploïdie. Cette féminisation est aussi

invasive que chez les hyménoptères mentionnés plus haut, mais l'issue est toute autre, puisque les mâles restent requis pour la reproduction. S'ensuit, sans doute, parfois, si *Wolbachia* arrive à fixation, une extinction des populations ou des espèces concernées ; issue plausible et même probable, mais, par définition, difficile à documenter. Je vois là un bel exemple de l'aveuglement de la sélection naturelle, qui peut très bien mener à la fixation d'un trait bénéfique à l'échelle individuelle mais létale à une échelle populationnelle. Si une féminisation très efficace mène effectivement souvent à l'extinction, on peut envisager que la pénétrance de cet effet soit globalement réduite par cette sélection opérant à l'échelle du groupe. Mais l'extinction n'est qu'une trajectoire parmi d'autres envisageables. L'émergence de facteurs de résistance chez l'hôte en est une autre, qui pourrait constituer une transition vers un nouveau système de déterminisme du sexe. De telles transitions, prédites de manière théorique il y a trente ans, ont pu en effet être mises en lumière de manière empirique, notamment par mon ex-collègue de DEA, Richard Cordaux, et ses collègues du laboratoire d'Écologie et Biologie des Interactions à Poitiers (Leclercq *et al.*, 2016).

Plus complexe mais s'inscrivant dans cette même logique : l'incompatibilité cytoplasmique. Ici les mâles ne sont ni tués avant de naître ni féminisés, mais plus subtilement transformés en agents stérilisants contre les femelles alentour qui n'ont pas la chance d'être infectées. Chez les mâles, la bactérie produit une toxine dans les spermatozoïdes, qui mettra à mort l'embryon fécondé, à moins qu'il ne porte lui-même la bactérie, héritée de sa mère, et productrice d'un antidote contre son propre poison (Hoffmann & Turelli, 1997; Poinot *et al.*, 2003; Beckmann *et al.*, 2017, 2019a). Je reviendrai sur ce phénomène, qui m'a beaucoup occupé pendant ma thèse, puis plus en pointillé par la suite.

Pour en dresser un tableau complet, il faut aussi préciser que ce genre bactérien, *Wolbachia*, et même ce nom d'espèce unique *Wolbachia pipientis*, comprend en réalité de nombreuses lignées, dont la diversité, en terme de temps de divergence, serait comparable par exemple à celle de la classe des mammifères. Ces « souches » de *Wolbachia* ont colonisé non seulement la moitié environ des espèces d'insectes, mais aussi beaucoup d'autres grands clades d'arthropodes, de même que des Nématodes. Leurs biologies sont variées, et inconnues dans la très grande majorité des cas. Les diverses « manipulations de la reproduction » mentionnées ci-dessus ont fait la renommée de *Wolbachia*, mais nous donnent peut-être une image de leur effets phénotypiques biaisée vers le plus spectaculaire. Certaines souches se comportent comme des « symbiotes nutritionnels » assez typiques, en fournissant par exemple des voies métaboliques essentielles à des insectes se nourrissant sur des ressources très déséquilibrées, comme les hématophages (Hosokawa *et al.*, 2010). Elles peuvent interférer aussi avec d'autres éléments symbiotiques, et notamment inhiber la multiplication de virus pathogènes pour l'insecte, ou la transmission de virus vers d'autres espèces, et notamment la nôtre. Ce dernier point fait de *Wolbachia* un associé potentiellement précieux dans la lutte contre certaines maladies vectorisées. Une stratégie de cet ordre est actuellement mise en œuvre chez le moustique *Aedes aegypti*, vecteur notamment du virus de la Dengue (Flores & O'Neill, 2018). Une souche de *Wolbachia*, connue pour son effet protecteur contre des virus pathogènes dans

son hôte naturel *Drosophila melanogaster* (Hedges *et al.*, 2008; Teixeira *et al.*, 2008) a conservé cet effet « antiviral » après introduction artificielle chez *Aedes aegypti*, où elle inhibe efficacement la transmission du virus de la dengue (Moreira *et al.*, 2009; Aliota *et al.*, 2016). Cette même souche de *Wolbachia* induit par ailleurs de l'incompatibilité cytoplasmique, qui lui offre des capacités invasives. En bref, l'idée est de relâcher suffisamment de moustiques infectés dans la nature pour que la bactérie envahisse les populations, via l'incompatibilité cytoplasmique, et les rende réfractaires au virus.

Ce projet, modestement intitulé « World Mosquito Program » et financé initialement par la fondation « Bill & Melinda Gates » est en cours d'implémentation dans de nombreux pays. Commençons par reconnaître que l'idée est élégante, puisqu'elle repose sur la combinaison de ces deux effets : le blocage de la transmission du virus d'une part, et l'incompatibilité cytoplasmique qui rend la bactérie invasive d'autre part. Elle est aussi inquiétante bien sûr. Que va-t-il se passer une fois que cette nouvelle bactérie sera installée chez cet hôte ? Les possibles conséquences indésirables, notamment celles de la coévolution avec le virus, peuvent soulever une certaine inquiétude. La résistance du virus à la bactérie, qui évoluera vraisemblablement un jour, pourrait-elle par exemple s'accompagner d'une virulence accrue dans l'espèce humaine ? La possibilité de transmission horizontale envers des espèces non ciblées est un autre problème envisageable, soulevé également par d'autres méthodes de transformation des populations naturelles, reposant sur la technologie CRISPR (Courtier-Orgogozo *et al.*, 2019). On pourrait simplement s'étonner que ce genre d'applications soient possibles d'un point de vue légal, puisque ces moustiques nouvellement infectés constituent en quelque sorte de « super-OGMs » : *Wolbachia* n'apporte pas avec elle un ou deux gènes, mais plus de 1000 ! Il se trouve qu'il y a ici une sorte de vide juridique : il ne s'agit pas, techniquement, de transgénèse puisqu'aucun ADN étranger n'est intégré au génome de l'hôte. Les partisans du projet peuvent aussi arguer que les espèces sont de toute façon hautement exposées à l'acquisition de nouvelles infections par *Wolbachia* dans leur environnement naturel ; et je dois reconnaître que mes travaux sur la question ne disent pas autre chose (Bailly-Bechet *et al.*, 2017). Dans cette polémique entre les pour et les contre, où les premiers sont beaucoup plus actifs et entendus, j'ai plutôt fait partie des sceptiques, appelant avant tout à la prudence (Vavre & Charlat, 2012). Mais à vrai dire, je n'ai pas sur la question d'opinion très arrêtée. Je reconnais le caractère d'urgence de la situation, puisqu'il s'agit de lutter contre une maladie aux conséquences dramatiques. Il semble donc légitime d'agir. Mais cette entreprise aurait pu en tout cas gagner en transparence : les auteurs et acteurs principaux du projet peinent à reconnaître explicitement ses zones d'ombres (Flores & O'Neill, 2018). Accepter de prendre des risques au nom de la nécessité est une chose, ne pas les reconnaître en est une autre. Il y a aussi, bien sûr, la question, non pas des conséquences immédiates d'une telle technique sur les plans écologiques ou sanitaires, mais de ses implications économiques ou sociales : est-on en train d'assister, comme en agronomie dans le cas des OGM, à la mise en place d'une prise d'otage par de grands groupes industriels ? Il ne semble pas que ce soit le cas : ces moustiques infectés seront à tout le monde, y compris d'ailleurs à ceux qui n'en voulaient pas. Mais est-il souhaitable que de tels

enjeux de santé publique soient laissés aux mains du fondateur de Microsoft et de son épouse ? Je ne le crois pas, même s'il est difficile de refuser en bloc les contributions substantielles de ces grandes fondations philanthropiques à des problèmes négligés par l'industrie pharmaceutique, par manque de rentabilité. Quoi qu'il en soit, les dés étant jetés, il ne nous reste plus qu'à croiser les doigts en espérant que les choses n'évoluent pas dans une trop mauvaise direction, sur le plan sanitaire et sur les autres.

Itinéraire



I. Passé

Je mentirais si je prétendais avoir toujours été passionné de sciences et de nature. Mais il est indéniable que je suis tombé dedans quand j'étais petit. Ma mère enseignait les « sciences naturelles » au lycée et mon père la pédagogie de cette même discipline. Leurs univers ont divergé assez tôt à l'échelle de mon existence et ils m'ont, chacun à leur manière, donné à découvrir une certaine image scientifique du monde, des herbiers aux petites bestioles de la mare, en passant par des théories assez passionnées et radicales (surtout du côté paternel) sur le fonctionnement du cerveau, chez les droitiers et les gauchers, les hommes et les femmes, sur les biorythmes... Je mentirais encore si j'écrivais que c'est sans influence familiale que je me suis un jour plongé dans « Le jeu des possibles » (offert par ma maman, qu'elle en soit ici remerciée) tout en me détournant de la scène du « petit théâtre de Levallois » que je voyais pourtant comme le commencement d'une toute autre trajectoire. Péché de jeunesse, je tom-bais alors avec délice dans tous les pièges de « l'adaptationnisme ». Je voyais partout des explications adaptatives et la théorie de l'évolution, surtout dans cette forme rudimentaire, était particulièrement croustillante. La question « pourquoi ? », que je croyais reléguée à l'écart du champ scientifique, revenait par la grande porte darwinienne et retrouvait droit de cité.

Je passe sur les détails, qui m'ont mené de l'Université de Versailles St Quentin, et d'un parcours plutôt orienté vers la biologie cellulaire et moléculaire, à l'université de Leeds, au nord de l'Angleterre, pour une année « sabbatique » au sens académique du terme, en 1997, année durant laquelle j'ai pu picorer sans contrainte dans l'offre de formation, en tant qu'étudiant Erasmus. J'ai découvert la philosophie des sciences, notamment à travers ce livre de Chalmers que j'ai déjà mentionné (Chalmers, 1976), et surtout la théorie de l'évolution « dans son ensemble », avec les cours de Roger Butlin, qui s'articulaient autour du très complet « *Evolution* » de Mark Ridley (1996). J'ai pu expérimenter aussi les joies et les douleurs du travail de terrain, dans le cadre d'une « expédition » montée de toutes pièces avec cinq autres étudiants et étudiantes de Leeds, pendant l'été 1998. Pendant un mois, nous avons cherché, et parfois trouvé, des singes hurleurs à manteau, *Alouatta palliata*, en Équateur. Dans quel but ? Au départ, il faut bien l'avouer, nous ne le savions pas très bien nous-mêmes, les justifications scientifiques ayant pris moins de place dans ce projet que notre soif d'aventures. Mais au contact du terrain, nous avons su trouver une justification simple, et somme toute recevable, à tous ces efforts : combien y avait-il de singes hurleurs dans cette réserve naturelle fraîchement établie à Bilsa, dans les forêts de l'Est Equatorien ? Cette population était-elle dense ou au contraire menacée d'extinction ? Première rencontre donc avec la « science à l'envers » : « à quelle question pourrais-je bien répondre avec ces données ? » en lieu et place de « quelles données pourraient me permettre de répondre à cette question mûrement réfléchie ? ». Nous étions jeunes, certes, mais la suite a confirmé que les imprévus, les difficultés techniques, les changements de perspectives, et parfois les bonnes surprises, injectent régulièrement une dose de science à l'envers

Puis, en septembre 1998, retour en France, dans le cadre du DEA « Biodiversité : histoire et mécanismes de l'évolution », en compagnie notamment de trois futurs collègues du LBBE. Je me souviens de cette période comme foisonnante sur le plan intellectuel. On nous offrait un panorama diversifié du monde vivant et de la biologie évolutive, peut-être un peu plus axé sur « les patrons » (en bref, sur la phylogénie), que sur « les processus » (en bref, sur la génétique des populations). Certains cours, ceux en particulier qui intégraient une approche historique de la discipline, m'ont marqué de manière indélébile. Des lectures aussi, et notamment « Les avatars du gène », un livre que j'ai déjà mentionné, et qui donnait une place centrale à la question des niveaux de sélection. Ce contexte a sans aucun doute contribué à m'orienter vers la bactérie *Wolbachia*, pour travailler avec Hervé Merçot à l'Institut Jacques Monod, d'abord en stage de DEA puis en thèse. En découvrant de près la recherche, j'ai constaté que je me sentais dans cet univers comme un poisson dans l'eau. Sans doute la place qu'avait tenu dans mon environnement familial la « discussion argumentée » (masquant parfois des conflits d'égos) m'avait-elle bien préparé à cet univers si particulier, où la critique, parfois bienveillante et constructive, mais pas toujours, fait « partie du jeu » et où la compétition, qui sévit quotidiennement, n'est bien vécue que par ceux qu'elle récompense, les jours où ils en ont la chance. J'ose espérer avoir trouvé depuis un peu plus de sérénité, mais je ne renie pas ces années de découverte, où j'ai manqué, plus encore qu'en d'autres périodes, bien des occasions de me taire.

L'incompatibilité cytoplasmique, dans sa forme la plus élémentaire dite « unidirectionnelle ». A l'époque de ma thèse, le modèle « toxine – antidote » était purement théorique. Il nous apparaissait comme l'explication la plus vraisemblable. Comme détaillé dans l'article de synthèse dont est issue cette figure (Beckmann et al., 2019a) des résultats récents sont venus soutenir cette hypothèse.

« types de compatibilité » : des mâles et des femelles tous deux infectés peuvent être incompatibles s'ils portent des *Wolbachia* différentes. On parle alors d'incompatibilité *bidirectionnelle*. La question centrale de ma thèse était celle de l'origine évolutive de cette incompatibilité bidirectionnelle, celle de la diversification des types de compatibilité. Et cette question soulevait un paradoxe stimulant : comment expliquer qu'une mutation conférant un nouveau type de compatibilité puisse envahir une population, alors que cette mutation devrait en principe être éliminée par une sélection fréquence-dépendante positive ? En effet, une telle *Wolbachia* mutante, porteuse d'un nouveau type, ne fournirait pas l'antidote nécessaire vis-à-vis de la *Wolbachia* résidente, par définition la plus fréquente dans la population.

Alors que je rédigeais mon rapport de stage de DEA, j'ai vécu à ce sujet un petit *Eurêka*. Je me souviens encore de ce moment, de ce plaisir d'avoir entrevu une solution. En prenant conscience de la dualité toxine / antidote, qui était assez nouvelle dans la littérature à cette époque, et non encore validée expérimentalement, on pouvait envisager des mutations spécifiques de ces deux facettes du phénomène. On entrevoyait alors la possibilité d'une mutation affectant d'abord la toxine, pour produire des *Wolbachia* certes auto-incompatibles mais non sujettes à la sélection purifiante décrite plus haut, puisque ces mutantes conserveraient un effet protecteur vis-à-vis de la *Wolbachia* résidente. Durant ma thèse, j'ai approfondi cette idée sur le plan théorique (Charlat *et al.*, 2001b, 2005a). Si je n'ai pas pu directement la tester sur le plan expérimental, j'ai tenté néanmoins d'estimer la vitesse d'apparition des nouveaux types de compatibilité (Charlat *et al.*, 2002, 2004b). Plus généralement, j'ai pu participer pendant cette période à une dynamique de recherche active, portant sur divers aspects de la biologie évolutive des *Wolbachia*, chez les drosophiles et au-delà (Charlat & Merçot, 2000, 2001, 2002; Charlat *et al.*, 2001d, a, c; e, 2003a; c, 2004a; Poinot *et al.*, 2003; Merçot & Charlat, 2004; Riegler *et al.*, 2004; Zabalou *et al.*, 2004). Je reviendrai plus loin sur l'incompatibilité cytoplasmique et notamment sur ce modèle toxine / antidote, qui depuis cette époque s'est trouvé à la fois mis au défi et précisé, en particulier par des données issues de travaux sur le moustique *Culex pipiens* (Duron *et al.*, 2012; Nor *et al.*, 2013; Atyame *et al.*, 2014; Beckmann *et al.*, 2017; Bonneau *et al.*, 2018).

En 2003, après le temps des drosophiles et du campus de Jussieu, vint celui des îles et des papillons. L'île de Grande Bretagne tout d'abord, où travaillait Greg Hurst, avec qui j'avais collaboré pour la rédaction d'un article de synthèse (Charlat *et al.*, 2003b) puis de diverses demandes de financement pour un projet de post-doc. Grâce au soutien limité mais précieux de la *British Ecological Society*, puis de l'*Association for the Study of Animal Behaviour* et enfin de la « Fondation Fyssen », j'ai pu m'envoler vers d'autres îles, plus lointaines et exotiques, pour collecter des spécimens du papillon *Hypolimnas bolina*, la « lune bleue », victime du phénomène de « male-killing » décrit plus haut. La question était claire et bien posée, comme semble l'être toute chose au contact de Greg Hurst, pour peu qu'on arrive à comprendre son anglais et à entrer dans son univers. Mais là encore, les surprises et les aléas ont joué un rôle clef, et jeté de nouvelles graines sur le terrain fertile de ce système, que Greg avait su dénicher dans des articles vieux de cent ans (Simmonds, 1923; Hopkins, 1927). Il y a eu bien des déboires.

Par exemple, ces trois premières semaines à la station Gump, de l'université de Berkeley à Moorea (où j'ai passé l'essentiel des quatre années qui ont suivi), à regarder tomber une pluie épaisse, en tâchant de résister aux moustiques. Un seul papillon attrapé en trois semaines d'efforts ; et encore, un vieux mâle, très fatigué. Puis grand plan de bataille, mis en place à l'aide d'un ami polynésien, rencontré sur la plage... D'abord, il faudrait aller à Rurutu, dans les Australes, chez sa cousine, puis à Tubuai, chez son cousin, et enfin à Ua Huka, aux Marquises, sur ses terres natales. Et c'est à Rurutu, sur un plateau couvert de fougères aux senteurs musquées, sous un soleil de plomb, que la chance m'a souri. Des papillons par centaines. Des mâles, territoriaux au point qu'ils poursuivaient chaque pierre que je lançais au-dessus d'un bosquet pour les dénicher. Et surtout des femelles, plus furtives, plus variées dans leurs colorations, cherchant au sol des sites de ponte, ou volant haut quand elles n'étaient pas encore fécondées. Plus précieuses aussi, puisqu'elles me permettraient peut-être de mesurer au labo les taux d'éclosion et le sex-ratio, pour confirmer ou non la présence de *Wolbachia*, et corrélérer ces caractères aux données moléculaires que je devais obtenir à Londres deux mois plus tard.

Bien des joies et des déboires donc. Une anecdote survenue l'année suivante me permettra de donner le ton. De retour à Moorea, j'avais un maigre financement qui couvrait mon maigre salaire, mais pas de ressources pour lancer mes expériences. J'avais attrapé deux précieuses femelles, à partir desquelles je tentais de lancer un élevage. Mon ami Pablo Tortosa, aujourd'hui enseignant chercheur à St Denis de La réunion, mais qui naviguait à l'époque en Polynésie (puis plus à l'ouest, où nous avons pu collecter ensemble dans des îles très isolées) me donnait un coup de main. C'est ainsi qu'il avait avec moi constaté le désastre : les deux femelles dévorées par des fourmis rouges... Il avait ri ; et moi aussi, reconnaissant qu'il me restait une bonne marge de progression, mais un peu plus jaune. Le lendemain, un beau voilier jette l'ancre dans la baie de Cook, c'est-à-dire à 100 m de mon labo, et je croise sur la pelouse un homme avenant qui me sert la main : « *Hi, I'm Craig Venter* ». Soit. Je suis à Moorea, dans une station de terrain où une simple PCR constituerait une prouesse technique et logistique, et je serre la main de Mr Venter, auteur du premier génome humain, et à ce titre gagnant d'une course scientifique contre un consortium international géant, emportée à coup de grandes astuces techniques, commerciales et médiatiques. « *Hi, I'm Sylvain Charlat* », je lui réponds. Et il m'explique qu'il est là pour écumer les océans dans le cadre d'un projet (précurseur, cela va sans dire) de métagénomique bactérienne. Le soir, fier de pouvoir dire à Pablo que des gens très sérieux travaillent par ici, je le trouve dans le hamac de ma terrasse et lui demande : « tu ne sais pas qui j'ai croisé aujourd'hui ? ». Et lui, riant encore de l'histoire des fourmis rouges dans les pots en plastique, me donne, l'air malicieux, la réponse qu'il juge la plus improbable : « *Craig Venter ?* ».

La station Gump, à Moorea, était le terrain de telles surprises, de tels contrastes. Et en effet, l'année suivante, les financements de taille que j'ai obtenus auprès du « *Natural Environment Research Council* » britannique et de la « *National Science Foundation* » étatsunienne ont contrasté avec les manques de moyens de la première année. J'ai pu mettre en place localement un laboratoire de biologie moléculaire, de grandes cages pour les élevages en conditions

semi-naturelles, et plusieurs pièces dédiées. J'ai pu engager deux personnes, Coralie Vermenot et Anne Duploux, pour travailler à mes côtés, nourrissant sans relâche des chenilles voraces pour élever des milliers de papillons adultes, dont nous pourrions mesurer les taux d'accouplements, les réserves spermatiques, toutes choses dont nous pensions qu'elles pourraient avoir évoluées en conséquence des biais de sex-ratio imposés par *Wolbachia*. J'ai pu arpenter de nombreux sentiers, et apprendre à connaître mon objet d'étude au-delà des mots, une expérience unique, qui me semble propre au terrain. Comment sait-on un jour que c'est dans telle clairière qu'il faut s'attarder pour avoir une chance de dénicher ce papillon ? Quelle image mentale devient une référence, un guide, sans avoir été formulée de manière intelligible ? Le terrain offre de telles intuitions, qui donneront à l'authentique naturaliste la possibilité de dégager des propositions intelligibles, de nouvelles théories, de nouvelles manières de penser. Je ne crois pas être de ceux-là, ne possédant pas cette aptitude à organiser de manière méthodique la diversité des éléments informatifs qu'offre le terrain. Mais j'ai touché du doigt cette richesse. C'est avec un petit regret que je repense parfois à cette manière, à peine entrevue, d'avancer en science, alors que désormais mes activités professionnelles me tiennent loin du terrain, et plus généralement assez loin de mes objets d'études. Je vais tâcher d'être un peu plus concret sur ce point, en m'appuyant sur un exemple. Je sais, de manière aussi certaine que diffuse, que les comportements des mâles et des femelles d'*Hypolimnas bolina* sont affectés par le sex-ratio des populations, qui dépend lui-même de la proportion de femelles porteuses de *Wolbachia*, qui ne produisent que des filles. Je le sais car je l'ai vu, je l'ai senti, mais je n'ai pas transformé cette intuition en hypothèse de travail, en prédiction, en test ; en un mot, en science. J'aurais pu, peut-être, mais là n'a pas été mon inclination naturelle. Je reste persuadé que le contact avec la nature, notre objet d'étude, offre un point d'entrée scientifique puissant, tant elle nous impose, comme une évidence, l'étendue de sa complexité, tant elle nous invite à la modestie et la prudence, lorsque nous la décrivons de manière rudimentaire à partir d'un seul angle de vue, d'un seul cadre de pensée. Tant elle nous encourage, par là-même, aux changements de perspective.

Au contact des îles du pacifique, et plus précisément de ses habitants, j'ai eu l'occasion d'expérimenter un tel changement. J'avais été frappé des réactions assez fréquentes des personnes d'origine Tahitienne lorsque je tâchais de décrire les raisons de ma présence sur ces îles, conversations qui m'avaient valu le surnom de « Mr Papillon ». La réaction la plus commune, de très loin, était un amusement incrédule, teinté parfois d'une forme de reproche. J'ai mis du temps à mettre du sens sur ces réactions, et un livre m'a fourni des éléments très éclairants, un livre que je recommande vivement dès que l'occasion se présente, et que j'ai offert de nombreuses fois : « Le Papalagi », d'Erich Scheurmann (1920). Le Papalagi, c'est le blanc, l'européen, ainsi nommé par Touiavii, chef de la tribu Tiavéa des îles Samoa, dont je n'avais pas réalisé jusqu'à récemment qu'il était peut-être un personnage fictif, une invention de l'auteur pour donner plus de corps à ses propres idées, dans un procédé de mise en abîme dans lequel je me suis plongé tout entier, et peut-être naïvement. Touiavii donc, imaginons le bien réel, avait pu connaître de l'intérieur la vie Européenne pendant deux années, expérience alors

rarissime. De retour chez lui, il a fait ce que faisaient les ethnologues de l'époque : il a cherché à comprendre une culture étrangère à partir de ses propres codes, de ses propres valeurs. Il a rendu à l'Européen, qui le considérait, au mieux, comme « un bon sauvage » la monnaie de sa pièce. Dès lors, cette subjectivité ne peut être perçue comme une limitation naïve. Elle constitue plutôt une belle occasion de prendre sa mesure, et ce faisant, d'imaginer l'ampleur de la nôtre, lorsque nous décrivons une culture étrangère. La conclusion est qu'elle est immense. Touiavii m'a appris par exemple que vu par l'œil et les valeurs polynésiennes, la « curiosité intellectuelle », la volonté de « comprendre » le monde, qui constituait pour moi une noble cause, sans besoin d'autres justifications qu'elle-même, pouvait être perçue au contraire comme « le grand mal », à l'origine de tous les autres. La portée de ces propos est à nuancer dans la mesure où ils ne sont peut-être pas authentiquement ceux d'un habitant des îles Samoa, mais plutôt le fruit des réflexions d'un européen capable de pousser très loin l'autocritique ; mais cette révélation, cette prise de conscience, demeure : il est difficile de saisir l'ampleur de nos présupposés, à tel point que des valeurs perçues comme « évidemment positives » dans notre culture ne le seront pas nécessairement dans d'autres. Touiavii, fictif ou réel, nous invite ainsi à mesurer la place immense occupée dans notre société par cette manière finalement très particulière « d'être au monde » : l'interroger, disséquer ses rouages, au travers de la rationalité. Quels fondements, quelles motivations, nous encouragent dans cette entreprise ? Une hypothèse proposée par Touiavii, ou en tout cas émergeant de ses propos (car il ne cherche pas d'hypothèses) est la place prépondérante prise dans nos environnements par les objets manufacturés. Façonnés par l'homme, ils sont là parce que quelqu'un un jour les a conçus et fabriqués. Leur *raison d'être* est à l'évidence une volonté, un projet. Ainsi sommes-nous surentraînés à penser le monde comme animé par une intention pensante. Nos mythes placent d'ailleurs la pensée comme élément fondateur : « Au commencement était le Verbe » (Chapitre 1 de l'évangile selon Saint Jean). Dans une telle perspective, il est tout naturel de chercher à « comprendre » : si le monde procède d'une pensée, quelle était la nature de cette pensée, en d'autres termes, quelle est « la vérité » sur le monde ? Dans les îles de Polynésie, avant l'arrivée des européens, les objets manufacturés étaient au contraire très rares, et la nature omniprésente. De la lecture du Papalagui émerge l'idée qu'un tel environnement invitait à « constater » le monde, à l'accepter comme tel, plutôt qu'à le soumettre à l'analyse. Comment l'humain, perçu lui-même comme une émanation, une partie intégrante du monde naturel, pourrait-il se retourner et chercher du sens dans un monde non régi par la pensée ?

Dans la liste des événements marquants de ces années Polynésiennes figurent tout en haut la naissance de ma fille Swanne en 2004, et celle de mon fils Sahel, en 2005. Mais sur un plan plus professionnel, une autre belle surprise m'attendait, et justement aux îles Samoa. J'avais déjà exploré une bonne partie de mon sujet de recherche, en mettant notamment en évidence une grande variation de sex-ratio entre les îles (Charlat *et al.*, 2005b), et en explorant certaines des causes et conséquences de ces variations (Charlat *et al.*, 2006, 2007b). Mais le 14 mars 2006, j'étais enfin sur l'île d'Upolu, aux Samoa, celle de tous les records : depuis environ un siècle, les mâles y représentaient moins de 1% de la population, à tel point que de

nombreuses femelles mouraient vierges (Hopkins, 1927; Dyson & Hurst, 2004). Comment cette population s'était-elle maintenue si longtemps ? Était-elle en route vers l'extinction ? Les capacités sexuelles des mâles de cette île avaient-elles augmenté suite à la sélection très forte agissant en ce sens ? Arrivé sur le terrain, je fus stupéfait de constater qu'aucune de ces hypothèses n'était assez folle pour correspondre à la réalité : partout, autour de moi, des mâles en grand nombre. Suis-je sur la bonne île ? Suis-je bien éveillé ? Panique et excitation se mêlent et je passe la journée à collecter, sans parvenir à mettre mes idées en place, mais convaincu que « quelque chose d'énorme » (aux yeux d'un petit évolutionniste en tout cas) est en train de se produire. J'attends le soir pour appeler Greg, qui se réveille à Londres. Bizarrement, les choses se clarifient. Deux hypothèses : (1) La bactérie *wBol2*, présente, nous le savons, sur l'île voisine des Samoa Américaines et induisant de l'incompatibilité cytoplasmique, a envahi la population et supplanté *wBol1*, le « male killer » ; (2) le papillon résiste : comme observé récemment dans des populations d'Asie du Sud Est (Hornett *et al.*, 2006), une mutation permettant l'élimination de la bactérie, ou la suppression de ses effets, a pu apparaître et envahir très rapidement la population. Quoi qu'il en soit, même plan d'action : collecter, collecter, collecter, si possible dans plusieurs sites sur cette île et sur l'île voisine de Savaii, puis lancer des élevages (c'est-à-dire, soit dit en passant, transporter des papillons vivants vers Moorea, ce qui n'était pas vraiment prévu d'un point de vue « administratif ») ; et il n'y a que quatre jours. Mais la motivation était grande, et les quatre jours ont suffi. De retour à Moorea, j'ai eu la chance de mettre en évidence le cas le plus rapide, à ce jour et vraisemblablement pour longtemps, d'une progression d'un nouvel allèle sous l'effet de la sélection naturelle (Charlat *et al.*, 2007a). Comme prédit quelques décennies plus tôt par William Hamilton (1967), les conflits génétiques peuvent générer des fluctuations extrêmement rapides du sex-ratio, et des phénomènes sélectifs sans commune mesure avec aucun autre.

Puis vint 2007, année de lutte. Ma fille déclare une maladie grave. La famille rentre en catastrophe en métropole, et six mois de chimiothérapie lui rendront la vie sauve. Précisément à la même période se tenait un certain concours de recrutement au CNRS. Dans la tempête, ce projet était évidemment passé au second plan. Mais au printemps, ma fille allait mieux, et l'histoire des Samoa paraissait dans une revue prestigieuse, deux semaines avant le concours. Les astres étant bien alignés, et je suis entré au CNRS, pour rejoindre une équipe où mes thématiques venaient très naturellement s'insérer, dans un laboratoire où travaillaient déjà deux ex-collègues de DEA, qui ne m'en disaient que du bien : le Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive, le LBBE. Dans une ville dont je devais reconnaître plus tard qu'elle était bien plus agréable à vivre que ne laissait supposer son « tunnel sous Fourvière » ou sa « zone industrielle de Feyzin », bien connus du parisien que j'étais, utilisateur des autoroutes A6 et A7.

Objectivement, j'ai bénéficié à mon arrivée au CNRS de conditions excellentes : un laboratoire accueillant et un financement « ATIP avenir » couvrant largement mes dépenses pour trois ans et incluant deux ans de salaire de post-doc. J'ai par ailleurs eu la chance d'accompagner, dès mon arrivée, le doctorat de Patricia Simões, co-encadrée avec Marie-France Sagot, et de recruter Gladys Mialdea en tant qu'assistante ingénieure. Ces ressources financières et cette

nouvelle équipe devaient nous permettre de réaliser sans encombre un projet de grande dimension, baptisé « SymbioCode », que j'avais conçu alors que je travaillais encore en tant que post-doc à Moorea. Durant cette période, un autre projet de grande ampleur se mettait en place à la station Gump, sous l'égide de l'université de Berkeley. Il s'agissait, rien de moins, que d'établir un catalogue de l'ensemble de la vie animale de l'île de Moorea par des approches combinant la systématique traditionnelle (c'est-à-dire la caractérisation morphologique et éventuellement écologique) et un outil en plein essor à cette époque : le barcoding ADN. L'ampleur de ce projet, intitulé « Moorea Biocode » permettait d'en assumer le caractère essentiellement descriptif.

De mon côté, j'avais passé quatre années à me pencher sur un modèle, le papillon *Hypolimnas bolina* et ses infections par *Wolbachia*, qui m'avait livré bien des trésors, et pourrait vraisemblablement en livrer d'autres encore. Mais je souhaitais voler de mes propres ailes en ne proposant pas au CNRS un projet qui s'inscrirait trop directement dans la continuité de ces travaux de post-doc. Je ressentais aussi le besoin d'aborder des questions « à grande échelle », de ne pas me limiter à une espèce particulière. Je décidais donc de développer un projet qui s'inspirerait du système *Hypolimnas*, tout en le généralisant. J'étais alors convaincu, comme bien d'autres avant moi, que les îles offraient un outil précieux pour l'évolutionniste. Dans cet environnement particulier, l'hétérogénéité spatiale, imposée par les flux limités d'individus entre différentes îles, donnait manifestement un accès à la dynamique temporelle des événements sous-jacents. Je m'explique. Si les situations d'une espèce vis-à-vis d'une bactérie sont très différentes dans trois îles voisines (des fréquences d'infection différentes, des bactéries différentes, des phénotypes différents) c'est bien que ces situations changent vite. Dans une grande population continentale, une telle dynamique serait difficile à documenter car la population demeurerait homogène en dehors des brèves périodes de transition. Au contraire dans un environnement spatialement structuré, comme ces îles du Pacifique, l'hétérogénéité spatiale demeure, et nous fournit un outil pour comprendre les dynamiques temporelles.

Ce principe en tête, je proposai de tester l'hypothèse selon laquelle la dynamique rapide mise en évidence dans le système *Hypolimnas* constituait une propriété générale des infections par *Wolbachia*. En pratique, il s'agissait de comparer les statuts d'infection de différentes populations, collectées dans différentes îles, pour des centaines d'espèces, avec la prédiction, sous l'hypothèse d'une dynamique rapide, qu'une grande hétérogénéité devrait être observée. Dans cette perspective, j'ai collecté en masse des insectes à Moorea et sur trois autres îles de l'archipel de la Société, et surfé sur la vague du projet « Moorea biocode » en profitant des

efforts de collectes effectuées dans ce cadre, notamment par des pièges « malaises » que j'allais relever, après avoir pris soin de vérifier que ces conditions de collectes ne risquaient pas de générer des contaminations entre espèces par de l'ADN de *Wolbachia* (Duplouy *et al.*, 2009).

Si j'ai mis ce projet en place, ce n'est pas, je dois le reconnaître ici, et avec un certain regret, parce que la question initiale me semblait véritablement passionnante et à même de nourrir ma curiosité, voire celle d'une équipe, pour de nombreuses années. Il me paraissait « tout naturel » de la poser, et j'avais aussi perçu combien cette perspective « globale », et son articulation avec mes travaux passés, pourraient être mises



En complément des battues au filet, les « pièges Malaise » ont fournis l'essentiel des spécimens du système SymbioCode. Leur principe est simple et redoutablement efficace: les insectes ou autres arthropodes rencontrant un obstacle (la toile centrale) ont tendance à grimper. Ce comportement les mènent vers un bocal d'éthanol, qu'il suffit de relever régulièrement.

en valeur dans le cadre du concours de recrutement au CNRS. Mais cette question avait aussi à mes yeux, et dès sa genèse, un petit goût de déjà-vu. Je pressentais par ailleurs le risque de passer beaucoup de temps et d'énergie, la mienne et celle des autres, dans un projet hautement descriptif, suscité non pas par l'excitation d'un paradoxe à résoudre, d'un mystère à percer, mais plus modestement par la nécessité de quantifier des phénomènes révélés par des travaux précédents, y compris les miens. Par des questions qui commenceraient par « combien » ? Combien de temps une *Wolbachia* reste-t-elle dans une espèce après avoir envahi celle-ci ? Combien de temps avant qu'une espèce non infectée n'acquiert une infection ? Ces questions sont bien centrales, nécessaires à toute tentative de compréhension générale du « phénomène *Wolbachia* », de la distribution de cette bactérie au sein des grands groupes d'arthropodes, de la persistance ou de l'évolution de ses effets phénotypiques. Mais une part de moi, insidieuse (et peut-être finalement assez malveillante, mais ne glissons pas vers une analyse trop psychologique) me rappelait que les questions commençant par « pourquoi » trouvaient plus de grâce à mes yeux. Pourquoi, alors, ne pas avoir posé une question « pourquoi » ? La réponse est assez simple : je n'en ai pas trouvé. Il fallait rédiger un projet, il fallait qu'il soit convaincant, que j'en connaisse tous les tenants et aboutissants. Ce projet, c'était SymbioCode, la version symbiotique du « Moorea Biocode », et il nous a bien occupés en effet, moi-même et quelques autres, pendant plusieurs années, pour le meilleur et pour le pire.

J'ai donc pris place au sein du laboratoire LBBE, au sein de l'équipe « Génétique et Évolution des Interactions Hôtes Parasites », dirigée à l'époque par Frédéric Fleury, actuel président de l'université Lyon 1, et au sein du CNRS, qui avait bien voulu m'accorder sa confiance pour 42 ans ou un peu plus... Rien de moins. J'ai évoqué mes doutes précoces vis-à-vis du projet SymbioCode. Mais il serait simpliste de faire porter à ce projet le chapeau de certaines

difficultés que j'ai pu rencontrer alors, et qui ne se sont d'ailleurs pas limitées au cadre professionnel. D'autres jeunes recrues pourront en témoigner : la victoire que représente l'obtention d'un poste au CNRS, cet accomplissement, peut avoir de drôles d'effets secondaires. Tout commence par la sensation d'être arrivé au bout d'une quête, sensation douce mais nécessairement éphémère puisque par ailleurs, et aux yeux de tous, une nouvelle quête commence. Mais laquelle au juste ? Celle du projet que l'on a dû rédiger le jour J, pour être convaincant ? En faire le projet d'une vie ? Vertige de la jeune recrue, fatiguée et fière de la course qui l'a menée jusqu'ici, mais soudain inquiète de la confiance qu'on lui a accordée. Certains l'appellent le « syndrome de l'imposteur ». Je ne l'ai pas ressenti en ces termes, mais il s'agit bien de ce questionnement : finalement, suis-je bien à ma place ? Cette question se doit d'être au cœur de la présente analyse, dans la mesure où « trouver sa place » apparaît comme un prérequis minimal pour qui ambitionne de « diriger des recherches », c'est-à-dire d'en aider d'autres, moins expérimentés, à trouver la leur.

Sans avoir découvert la réponse à cette époque, alors qu'elle semble se dessiner aujourd'hui, il a pourtant fallu tenir les rênes d'une petite équipe motivée et fort sympathique, se frayer un chemin dans la jungle du projet SymbioCode, des dizaines de milliers de spécimens arrivés par bateau en novembre 2007, soigneusement emballés à mon départ de Polynésie. Gladys et Patricia se souviendront sans doute elles aussi toute leur vie des innombrables bestioles qu'elles ont d'abord regroupées en morphotypes, puis isolées, et individuellement référencées et photographiées dans la limite de 10 spécimens par morphotype, pour atteindre un total de 11 030 individus, sans compter le matériel supplémentaire pour chaque morphotype. Je vois pointer chez le lecteur (ou peut-être est-ce Jiminy Cricket sur ma propre épaule ?) ce petit questionnement éthique que j'ai brièvement évoqué plus haut : était-il bien raisonnable de sacrifier toutes ces vies au nom de la science ? Sur un plan de biologie de la conservation, il me semble (mais cet avis n'est pas documenté) que « quelques » coups de filets et autres pièges malais ont un impact plus minime que la moindre pluie tropicale. Évidemment, on pourrait arguer que le 7^{ème} continent ou le réchauffement climatique sont le résultat de la multiplication de tels « petits geste anodins », si bien que la question se poserait à nouveau si tout le monde se mettait à faire la même chose. Pour ma défense, je rappellerai aussi que la plupart des spécimens étaient « de toute façon » collectés dans le cadre du projet Moorea Biocode... J'ai déjà évoqué plus haut, à propos de « la » drosophile, cette question d'une responsabilité morale naissante, balbutiante, vis-à-vis des organismes que nous sacrifions par simple « curiosité », quand les motivations ne sont pas moins nobles encore. Dans la liste des faits à charge me concernant, je pourrais évidemment ajouter quelques milliers de spécimens d'*Hypolimnas bolina*, entre ceux que j'ai arrachés à leur environnement naturel, et ceux que j'ai élevés tant bien que mal dans de grands Tupperwares. Alors que j'écris ces lignes, je n'ai rien d'autre à proposer à ce sujet que ces petits aveux, qui sont au moins un signe qu'une réflexion peut s'amorcer, que la question du bien-être « animal » pourrait enfin s'étendre au-delà des seuls mammifères et devenir enfin celle du « bien-être des métazoaires » ; mais je vois mal pourquoi

s'arrêter à cette frontière phylogénétique là, si bien que le problème semble disparaître dans son immensité...

Trêve d'états d'âme, début 2008 la machine SymbioCode était lancée, la thèse de Patricia Simões avait démarré, et l'heure n'était pas au doute mais au pragmatisme. La thèse porterait à la fois sur des aspects méthodologiques de détection de *Wolbachia*, sur sa distribution, et sur la fréquence des événements de transferts horizontaux, à inférer par des approches de cophylogénie. Le post-doc de Daphné Reiss, recrutée peu après, porterait lui sur une autre catégorie d'éléments génétiques égoïstes, qu'elle connaissait elle-même fort bien et qui avait à mes yeux un parfum frais de nouveauté : les éléments transposables. Nous l'avons fait, nous avons évité bien des écueils, nous avons perdu des données (dans un vol d'ordinateur et de disque de sauvegarde, dont le souvenir est encore cuisant), mais en avons sauvé beaucoup plus : 8 238 spécimens référencés dans la base BOLD (Barcoding Of Life Database), 3 616 barcodes ADN, 4 260 statuts d'infection, 861 souches de *Wolbachia* nouvellement répertoriées. Mais nous n'avons pas « tenu les délais ». Patricia travaillait dur, et a su tiré son épingle du jeu, notamment dans la mise au point des aspects les plus expérimentaux du projet (Simões *et al.*, 2011), mais il est apparu assez clairement que l'analyse complète de ce jeu de données nécessiterait des développements méthodologiques qui dépassaient ses compétences comme les miennes. Que cela prendrait du temps. Daphné a bien réussi à décrire la diversité moléculaire de quatre superfamilles d'éléments transposables, avec une approche qui constituait à cette époque un tour de force technologique, impliquant notamment un très haut degré de multiplexage dans une expérience de « séquençage 454 », une technologie obsolète aujourd'hui, mais que nous appelions alors « à haut débit ». Mais nous n'avons pas eu le temps, avant la fin de son post-doc, de valoriser ce travail par une publication qui aurait pu changer la donne, même si elle ne regrette pas aujourd'hui d'avoir quitté la recherche scientifique pour devenir psychologue. Et puis il y a eu cette maladie, que je ne peux passer sous silence, puisqu'elle a bouleversé ma vie personnelle comme professionnelle. Le cancer a encore frappé, non pas ma fille cette fois, non pas mon père, emporté en 2010, non pas ma mère, qui en a réchappé, mais moi-même, au printemps 2011.

Cette maladie m'a beaucoup pris, et beaucoup donné. Lutter au côté de ma fille avait décuplé mes forces et mes ressources ; ma propre maladie les a englouties. Mais en me permettant de « toucher le fond », elle m'a donné, je crois, une grande occasion, une fois le mal écarté : reconstruire, sur un autre socle, plus solide, débarrassé, ou au moins allégé, de la tyrannie de l'égo, et de l'illusion de la toute-puissance, démentie de manière trop évidente par les faits. Si je le décris ici, c'est que ce processus a eu des répercussions tangibles sur mon activité scientifique. L'égo avait sans aucun doute joué un rôle important dans mon parcours. Il m'avait donné la force d'y croire, mais au prix d'une sensation quasi-permanente d'être « en-dessous », de ne pas être « à la hauteur » (de qui ? de quoi ? ces questions sont intéressantes mais nous écarteraient trop loin du cadre, même assez souple, de ce document). Restons lucide. Il ne s'agit pas de prétendre que le besoin de reconnaissance a disparu de la liste de mes motivations premières. Mais il a peut-être pris moins de place, laissant un vide, qui s'est

notamment manifesté par un épisode dépressif, que je considère aujourd'hui comme une étape inévitable dans ce basculement salutaire. Un divorce est venu compléter ce tableau. Bref, cette période n'a pas été des plus sereines sur le plan personnel, ni des plus fertiles sur le plan scientifique.

Et puis, la vague est passée, pour donner place à une période de reconstruction, dont un constat majeur a émergé quant à ma façon de travailler et mes besoins professionnels fondamentaux : je ne cherche bien qu'à plusieurs (n'en déplaise à la grammaire). Le partage d'idée et le débat, la confrontation bienveillante, constituent mes matières premières. L'encadrement offre évidemment un contexte où une telle émulation peut avoir lieu, et c'est alors qu'à mes yeux il prend tout son sens. Mais il ne suffit pas, ou pas toujours, à satisfaire mon besoin de partage. Mon expérience post-doctorale, durant laquelle j'ai pu développer des projets avec une grande indépendance et de grands moyens, puis le financement ATIP reçu lors de mon arrivée au CNRS, m'avaient encouragé à « monter ma propre équipe », à devenir tout naturellement ce que les anglo-saxons appellent un « *Principal Investigator* », c'est-à-dire le seul et unique grain d'organisation de la recherche dans leur pays : le *PI* et son équipe, le « Charlat Lab ». Je me suis détourné sans regrets d'une telle trajectoire. Car l'expérience et les coups durs m'ont démontré que les collaborations au quotidien constituent un élément essentiel, vital, de mes activités. Cette manière-là de travailler implique non seulement des échanges réguliers avec « mes » étudiants et post-doc mais aussi avec mes pairs, mes voisins de palier professionnels. Elle me permet de tenir le cap, de trouver un équilibre entre un certain goût pour le doute, la remise en question, et la nécessité salutaire de faire régulièrement le point, pour que le doute devienne une occasion d'engagement sur de nouvelles pistes, et non simplement d'errances et de tergiversations. La suite n'a fait que renforcer cette conclusion.

II. Présent

Où commence le présent, si ce n'est à la microseconde qui s'écoule ? Pour lui donner un peu plus de consistance, et parce que j'aime à le considérer sous un jour favorable, je le ferai néanmoins débiter aux alentours de 2014 (et prendrai même quelques libertés chronologiques pour y intégrer des histoires qui avaient démarré plus tôt¹⁴) ; et se terminer en 2020, pour que le « futur » se fonde sur un peu plus de matière tangible. Je vois cette période du haut d'une grande pente, remontée tantôt en douceur, tantôt par grands bonds, avec par exemple, sur le plan personnel, une reconstruction familiale, puis la naissance de Mona en 2018, et celle de Pablo en 2020. Sur le plan professionnel, j'ai pu reprendre à bras le corps des analyses laissées pour un temps en chantier, et notamment celle de la dynamique évolutive de *Wolbachia* dans le système SymbioCode, en m'appuyant sur des développements méthodologiques rendus possible par la diversité du LBBE (Baillly-Bechet *et al.*, 2017). En lien assez direct avec cette question et ces données, il y a eu la finalisation des travaux de thèse de Marie Cariou, sur l'évolution du génome mitochondrial, que nous avons cherché à mettre en relation avec les infections par *Wolbachia*, et à contraster avec celle du génome nucléaire, inférée par la technique de RADseq (Cariou *et al.*, 2013, 2016, 2017, 2020). J'ai pu aborder par ailleurs de nouvelles thématiques : la didactique et l'épistémologie de l'évolution, dans la continuité de la thèse de Fabienne Paulin (Paulin *et al.*, 2018, 2019), et les implications évolutives de l'hérédité non génétique, dans une collaboration avec Etienne Rajon (Rajon & Charlat, 2019). J'ai eu aussi, plus récemment, le plaisir de concrétiser une collaboration informelle mais de longue date avec l'équipe de Mylène Weill et Mathieu Sicard, sur l'incompatibilité cytoplasmique, dans un article de synthèse (Beckmann *et al.*, 2019a). Il impliquait par ailleurs les découvreurs des gènes identifiés comme effecteurs majeurs de ce phénomène, de même que mon directeur de thèse et celui qui m'avait précédé comme doctorant à ses côtés, que j'ai eu plaisir à réunir pour cette analyse réactualisée des questions qui nous avaient tous les trois passionnés 15 ans plus tôt (Poinsot *et al.*, 2003). Il y a eu des tentatives, menées encore avec Laurent Duret, et deux étudiants de Master, de révéler des conflits génétiques cryptiques, pour en évaluer l'importance évolutive. Il y a eu, enfin, un autre aboutissement significatif du système SymbioCode avec l'analyse des patrons de transferts horizontaux de trois superfamilles d'éléments transposables (Reiss *et al.*, 2019). Je décrirai ci-dessous ces différentes histoires, dont la plupart débordent vers le futur, puisqu'elles ont ouvert des voies que je continuerai à explorer dans les années à venir.

¹⁴ Excuse de circonstance : une certaine crise sanitaire est venue retarder ma soutenance d'HDR (et donc la finalisation de ce manuscrit) d'environ 2 ans, rendant plus évidente encore la largesse de ma conception du « présent »...

Dynamique évolutive de *Wolbachia* à l'échelle des communautés

J'ai évoqué plus haut, s'agissant de l'évolution des relations symbiotiques, la « transmission verticale » comme une voie royale vers l'interdépendance et la coopération : un symbiote transmis verticalement bénéficiera indirectement de tout effet positif qu'il aurait envers son hôte. Au contraire, la transmission horizontale, qui découple les valeurs sélectives des deux partenaires, peut mener vers la virulence, la pathogénicité, comme effet secondaire d'une sélection pour une multiplication rapide et une plus grande infectiosité des « symbiotes », que l'on peine alors à nommer ainsi, toute générale que soit notre définition de la symbiose. Les éléments génétiques égoïstes constituent les exceptions qui viennent confirmer cette règle, ou plutôt la préciser : transmis verticalement, ils réduisent pourtant la valeur sélective de leur hôte, c'est-à-dire de l'échelle d'organisation « du dessus ». Ils nous rappellent ce faisant que la « règle de la transmission verticale » devrait être plus précisément celle de la « cotransmission » : la coopération est attendue entre entités cotransmises, génétiquement liées ; dans la mesure où la reproduction sexuée, et plus généralement toute forme de recombinaison, brise la liaison, elle ouvre une porte vers la possible sélection de stratégies égoïstes.

Les effets phénotypiques de *Wolbachia* semblent, à priori, bien expliqués par ce cadre théorique : en tant qu'éléments cytoplasmiques, ces bactéries montrent parfois des effets bénéfiques à l'organisme dans son ensemble, quand elles le protègent par exemple contre des pathogènes tiers, et parfois des effets bénéfiques au seul « compartiment cytoplasmique ». Quand j'ai commencé à étudier *Wolbachia*, je la concevais en ces termes : un symbiote à transmission verticale maternelle, parfois mutualiste, mais plus souvent égoïste. Plusieurs éléments sont venus pourtant perturber cette description, en révéler en tout cas le caractère trop parcellaire. Il y avait tout d'abord les premières analyses phylogénétiques, qui révélaient la présence de souches très étroitement apparentées dans des hôtes très éloignées, ou au contraire de souches très distantes dans des espèces sœurs, deux signatures solides d'évènements de transmission horizontale (O'Neill *et al.*, 1992; Werren *et al.*, 1995; Vavre *et al.*, 1999). Il y avait aussi des arguments théoriques, qui suggéraient une contribution plausible, sinon probable, de la transmission horizontale de *Wolbachia* à l'évolution de ses effets phénotypiques. L'incompatibilité cytoplasmique par exemple : induire ce phénotype offre bien une capacité invasive, mais paradoxalement dans une population panmictique, seule la capacité à restaurer la viabilité des embryons infectés est sous sélection (Prout, 1994; Turelli, 1994). C'est précisément ce paradoxe qui m'avait mené à noter l'importance d'un découplage des fonctions « toxine » et « antidote » pour expliquer l'évolution de l'incompatibilité bidirectionnelle : dans une population panmictique, l'effet de la toxine, puisqu'il s'exprime chez les mâles, ces impasses évolutives, ne sont simplement pas sous sélection. Mais si l'induction de l'incompatibilité cytoplasmique n'est pas sous sélection, comment expliquer alors son émergence et son maintien ? Un autre niveau de sélection était entrevu comme une explication plausible, au travers par exemple de la transmission horizontale, qui donnerait un avantage aux « clades » de *Wolbachia* présentant cette propriété invasive (Hurst & McVean, 1996). Les phénomènes d'induction de parthénogénèse

ou de féminisation soulèvent aussi des questions de cet ordre. Comme évoqué plus haut, une conséquence vraisemblable de la féminisation est la disparition pure et simple des mâles, c'est-à-dire l'extinction des populations ou même des espèces hôtes, et avec elle de *Wolbachia*. On peut envisager une même conséquence ultime dans les espèces devenues parthénogénétiques, puisque ce mode de reproduction mène très vraisemblablement à l'extinction en l'absence de mécanismes compensatoires de brassage génétique. Et pourtant, *Wolbachia* féminise et induit de la parthénogénèse, avec une pénétrance très élevée. Ici encore, la dynamique interspécifique, impliquant la colonisation de nouveaux hôtes par transmission horizontale, avant l'extinction, joue vraisemblablement un rôle critique.

À la lumière de ces éléments, il devient finalement évident qu'un bon modèle explicatif du « phénomène *Wolbachia* », de sa distribution taxonomique, de ses effets phénotypiques et de leur évolution, se doit d'incorporer la composante horizontale de sa transmission. Dans cette perspective, la question de la durée des associations apparaît comme essentielle : se compte-t-elle en siècles ou en millions d'années ? Les événements de perte et de transmission horizontale sont-ils suffisamment fréquents pour constituer des facteurs sélectifs majeurs ? Dans quelle mesure les propriétés de *Wolbachia* devraient-elles être considérées comme des traits adaptatifs à cet égard ? Son caractère essentiellement égoïste représente-t-il une conséquence du découplage entre sa destinée évolutive et celle de ses hôtes, comme la virulence de tout bon pathogène à transmission horizontale ? Son génome hautement plastique, et truffé d'éléments mobiles, pourrait-il refléter à la fois une conséquence des événements de transferts horizontaux, qui offrent des occasions de recombinaison entre souches, et une caractéristique sélectionnée par ces bouleversements environnementaux que constituent les changements d'hôtes ? À l'issue de la première conférence dédiée à *Wolbachia*, à laquelle j'ai eu la chance de participer pendant ma thèse, cette perspective métapopulationnelle, où chaque espèce hôte constituerait un patch temporaire de *Wolbachia*, m'était apparue comme essentielle et figurait en tant que tel dans un article de synthèse rédigé à cette occasion (Charlat & Mercot, 2000). Elle allait finalement constituer le cœur du projet résumé ici.

Reprendre et finaliser l'analyse du système SymbioCode a d'abord nécessité de clarifier sa diversité taxonomique, et de la partager en tant que contribution significative à la connaissance de la biodiversité de Tahiti et ses îles. Des arachnologues et entomologistes passionnés m'ont grandement assisté dans cette tâche, en adossant nos données moléculaires à des connaissances morphologiques et biogéographiques (Dierkens & Charlat, 2009; Leseigneur *et al.*, 2010; Ramage *et al.*, 2015, 2017, 2018). L'objectif central du projet, à savoir l'estimation du taux de renouvellement des infections par *Wolbachia*, a quant à lui constitué un défi à bien des égards. L'idée initiale était d'utiliser d'une part le « barcoding-ADN » c'est-à-dire le séquençage d'une partie du gène mitochondrial CO1, pour inférer des phylogénies moléculaires des hôtes, et d'utiliser d'autre part une approche similaire pour caractériser les infections par *Wolbachia*, en séquençant également une portion unique du génome bactérien, un gène choisi parmi d'autres qui constituent ensemble un système de typage multilocus (Baldo *et al.*, 2006). La comparaison des phylogénies des hôtes et des bactéries devait alors être utilisée pour identifier

des régions « congruentes » entre les deux arbres, qui constitueraient des signatures d'infection stables sur un temps long, au contraire des régions « incongruentes » qui indiqueraient des phénomènes de perte et de transferts horizontaux de *Wolbachia*. La technique de barcoding elle-même s'est avérée relativement efficace, avec un taux de succès d'environ 75% du côté hôte, et 66% côté symbiote (la perte étant due ici aux infections multiples, qui rendent inopérant le séquençage Sanger des produits de PCR). Mais il est apparu rapidement que la reconstitution d'un scénario vraisemblable de perte et acquisition de *Wolbachia* au cours du temps, à partir de la comparaison des deux arbres, ne serait pas envisageable avec ces données, notamment pour des questions d'incertitude phylogénétique. Les séquences mitochondriales constituent de bons marqueurs pour inférer des histoires évolutives récentes, du fait de leur taux de mutation élevé, mais pour la même raison, ces marqueurs ne sont pas très informatifs sur des temps longs : leur signal phylogénétique est saturé du fait des substitutions multiples. Au contraire, le génome de *Wolbachia* évolue lentement (Richardson *et al.*, 2012), si bien que les nœuds profonds de la phylogénie peuvent être résolus avec un marqueur unique (en négligeant toutefois l'effet potentiellement confondant des recombinaisons entre souches bactériennes) mais pas les nœuds récents. Nous avons donc d'abord opté, notamment dans le cadre de la thèse de Patricia Simões, pour une analyse centrée sur l'identification de bactéries très proches (présentant des séquences identiques) dans des hôtes très éloignées (appartenant à des ordres d'arthropodes différents). Dans le cadre d'une collaboration avec mon collègue Marc Bailly-Bechet, nous avons affiné cette approche pour estimer de manière globale la fréquence des événements de transferts horizontaux, mais elle nous a finalement semblé trop rudimentaire au regard de l'information beaucoup plus riche contenue dans les données, et notamment dans les phylogénies, même partiellement résolues. Au final, des développements méthodologiques en collaboration avec Gergely Szöllősi, qui terminait alors son post-doc dans l'équipe de Vincent Daubin, ont rendu envisageable un retour vers une analyse plus ambitieuse, fondée sur la comparaison d'arbres, mais qui incorporerait, dans la mesure du possible, les différentes sources d'incertitude phylogénétique, pour produire non pas *un* scénario vraisemblable de pertes et acquisitions de *Wolbachia*, mais plutôt un *échantillon* de scénarios de forte vraisemblance, qui pourraient être combinés pour estimer des taux de perte et acquisition, ainsi que des intervalles de confiance associés à ces estimations (Bailly-Bechet *et al.*, 2017).

Un point crucial, peut-être un peu technique mais essentiel tant il a affecté nos conclusions, a porté sur la distinction entre les événements d'échelles populationnelles et individuelles. Pour estimer les taux de perte et acquisition de *Wolbachia*, nous avons cherché à ajuster un modèle de Poisson à la présence ou l'absence de la bactérie le long des branches de l'arbre mitochondrial et constaté que les données rejetaient l'hypothèse d'un processus de Poisson homogène, qui supposerait un seul taux pour l'ensemble de l'arbre. Au contraire, elles indiquaient un turnover rapide des infections à la surface de l'arbre et un turnover plus lent dans ses zones plus profondes. Nous avons interprété ce patron comme révélateur de deux phénomènes distincts, qui seraient analogues aux « mutations » et aux « substitutions » dans un contexte de génétique des populations. Une part de la variation, la part de surface, était

selon nous imputable à des variations d'échelle individuelle. Ainsi par exemple, la non-transmission d'une infection entre une mère et son descendant peut se manifester comme un événement de perte récent : une branche non infectée et très courte dans l'arbre mitochondrial. Au contraire, une autre part de la variation, celle qui nous intéresse ici, concerne l'échelle des populations, voire des espèces, car notre question initiale est bien celle des taux auxquels différentes espèces d'arthropodes acquièrent ou perdent *Wolbachia*. En nous concentrant sur ces « taux lents », nous avons estimé que *Wolbachia* est acquise en moyenne tous les 9 millions d'années par les espèces non infectées, et perdue tous les 7 millions d'années. En supposant que *Wolbachia* a atteint un équilibre épidémiologique global, ces chiffres devraient se traduire par une incidence à l'équilibre d'environ 40%, une valeur très proche de l'incidence effectivement observée dans nos données. Cette concordance venait conforter notre analyse, et suggérer que *Wolbachia* avait effectivement atteint un équilibre épidémiologique, en accord avec la remarquable constance de son incidence dans différentes régions du globe (Werren & Windsor, 2000).

Des travaux récents, portant sur plusieurs espèces de drosophiles, ont mis en évidence de multiples événements d'acquisition de *Wolbachia* au cours des quelques derniers milliers d'années (Turelli *et al.*, 2018; Cooper *et al.*, 2019). Ces résultats semblent à première vue en contradiction avec nos estimations qui suggéraient des taux d'acquisition très inférieurs. Plusieurs solutions sont à envisager pour résoudre ce paradoxe. Tout d'abord, ces études ont porté sur des souches de *Wolbachia* connues précisément pour leur occurrence chez de multiples hôtes, reflétant vraisemblablement des capacités de transmission horizontale beaucoup plus élevées que la moyenne. Cette remarque vient appuyer sur un point sensible de notre analyse : nous avons estimé des taux *moyens* de perte et acquisition de *Wolbachia* par millions d'années, sans rien savoir de la distribution sous-jacente... Dans la mesure où cette distribution est peut-être multimodale, avec par exemple des *Wolbachia* très infectieuses et d'autres très stables, la moyenne pourrait en être un résumé trop rudimentaire. Autre élément d'explication envisageable : les événements d'introgession, c'est-à-dire le passage de *Wolbachia* entre espèces proches par le biais d'hybridations. Notre étude portait sur le découplage entre l'histoire évolutive de *Wolbachia* et celle de la lignée cytoplasmique de ses hôtes, inférée par la phylogénie mitochondriale. En d'autres termes, nos estimations sont celles du taux de transfert horizontal au sens strict, alors que l'introgession relève bien d'une transmission verticale, même s'il s'agit d'un passage entre espèces. Dans les études récentes mentionnées, l'introgession explique une part non négligeable des événements de « transferts horizontaux » (au sens large cette fois) et pourrait expliquer en partie leur haute fréquence. Autre élément potentiellement important : nous avons négligé les infections multiples (c'est-à-dire les espèces présentant plus d'une souche de *Wolbachia* à la fois) pour la simple raison qu'elles ne pouvaient être caractérisées avec la technique de séquençage utilisée. Si les souches présentes à l'état de multi-infections ont tendance à dévier de la moyenne en termes de stabilité des associations, notre moyenne est effectivement biaisée. Une dernière explication, enfin, celle qui m'inquiète le plus, je dois l'avouer, porte sur ce « point technique » évoqué plus haut : nous avons observé une

dynamique très rapide de *Wolbachia* à la surface de l'arbre, et nous l'avons négligée, considérant qu'il s'agissait vraisemblablement de phénomènes relevant d'une échelle individuelle et non populationnelle. Mais nous avons peut-être eu tort : parmi ces événements récents, certains constituent possiblement des pertes et des acquisitions d'échelle populationnelle... Si nous les avons négligés, ce n'est pas fondamentalement parce que nous étions certains du bien-fondé de ce choix, mais surtout, parce que nous n'en avions pas d'autre : nos données ne permettaient pas de « zoomer » à ce point sur les temps récents. Dans ces différentes sources d'incertitude, je vois le prix à payer pour la gourmandise des projets de « grande dimension ». Dégager des règles générales, des tendances globales, implique nécessairement de négliger les détails, les histoires propres à chaque espèce hôte, à chaque lignée de *Wolbachia* ; des détails où parfois le diable pourrait se cacher.

Alors, au-delà des incertitudes, revenons sur notre terrain, celui des tendances globales. Notre analyse cophylogénétique à grande échelle n'a révélé aucune situation de co-cladogénèse. En d'autres termes, aucun clade n'a été identifié comme strictement dépendant vis-à-vis de *Wolbachia*. De telles interdépendances existent pourtant, dont certaines ont été mentionnées plus haut. Dans de nombreuses espèces d'hyménoptères, où *Wolbachia* a induit le passage d'une parthénogénèse arrhénotoque vers une parthénogénèse thélytoque, la bactérie est devenue essentielle : tout retour vers la reproduction sexuée est impossible puisque les « fonctions sexuelles » ont dégénéré (Stouthamer *et al.*, 2010). Chez le parasitoïde *Asobara tabida*, la reproduction est restée sexuée, mais une souche de *Wolbachia* est devenue essentielle à l'ovogénèse, possiblement suite à l'évolution d'une *tolérance* envers la bactérie, dans un processus que j'ai mentionné plus haut comme une voie possible vers la dépendance (Dedeine *et al.*, 2001; Kremer *et al.*, 2009). D'autres lignées de *Wolbachia* peuvent aussi jouer les « bons symbiotes primaires » en fournissant à leurs hôtes hématophages des compléments métaboliques essentiels (Hosokawa *et al.*, 2010; Balvín *et al.*, 2018). Pourquoi, alors, n'avons-nous constaté aucune signature cophylogénétique de telles transitions, aucune association verrouillée ? Possiblement, parce que de telles transitions restent exceptionnelles ; mais peut-être, aussi, parce qu'elles pourraient constituer des impasses évolutives, des autoroutes vers l'extinction. Dans le cas de la parthénogénèse, cette hypothèse est déjà bien établie : ce mode de reproduction est une fausse bonne idée évolutive et mène les espèces vers l'extinction à relativement brève échéance. Quant aux autres formes de dépendances mentionnées, elles pourraient aussi présenter une grande part de risques. Pensons par exemple à ces punaises des lits dont l'approvisionnement en vitamine B dépend de *Wolbachia*. Tout essentielle qu'elle soit devenue dans ce système, rien n'empêche *Wolbachia* d'exprimer aussi les phénotypes qui lui sont plus communément associés, comme la féminisation ou la mise à mort des embryons de sexe mâle : même pour un symbiote primaire, un tel effet pourrait constituer un « petit plus », un trait conférant un avantage sélectif à la lignée responsable. On imagine les conséquences d'un tel mélange explosif, dans des systèmes où la bactérie constituerait un élément à la fois essentiel et létal. La rareté des « associations stabilisées » entre *Wolbachia* et ses hôtes,

documentée dans le cadre du projet SymbioCode, pourrait-elle refléter une sélection lente mais efficace contre de telles bombes à retardement ?

Wolbachia et mitochondries

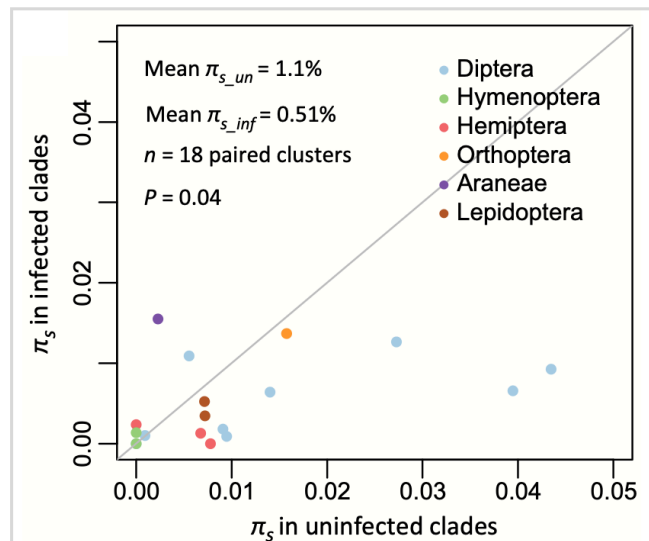
La thèse de Marie Cariou, soutenue en 2015, que j'ai co-encadrée avec Laurent Duret, se plaçait dans une continuité assez directe avec le projet SymbioCode. En bref, il s'agissait d'utiliser ce système pour évaluer les capacités de *Wolbachia* à emporter avec elle des mitochondries au travers des barrières interspécifiques naissantes. Ce projet était motivé par des travaux précédents qui indiquaient de tels évènements d'introgession mitochondriale dans plusieurs espèces (Rousset & Solignac, 1995; Jiggins, 2003; Narita *et al.*, 2006; Raychoudhury *et al.*, 2009), y compris chez le papillon *Hypolimnas bolina* (Charlat *et al.*, 2009). La dimension du système SymbioCode offrait une opportunité de déterminer si ces études de cas représentaient des anecdotes ou étaient au contraire indicatives d'un phénomène de grande ampleur. Pour aborder cette question, nous envisagions de comparer les histoires évolutives mitochondriales à celles des génomes nucléaires, qui seraient inférées par la technique de RADseq, fondée sur le séquençage à haut débit des régions génomiques adjacentes à des sites de restriction. Cette thèse aussi a nécessité des développements méthodologiques conséquents, dont Marie a su s'emparer pleinement. Sur le plan expérimental, et notamment grâce à la contribution précieuse d'Hélène Henri, nous avons mis au point des techniques permettant d'envisager la production de données RADseq à grande échelle (Henri *et al.*, 2015). Par des approches de simulation, nous avons également précisé les limites et le potentiel des données RADseq aussi bien pour des inférences phylogénétiques que populationnelles (Cariou *et al.*, 2013, 2016). Les analyses phylogénétiques à partir de données RADseq sont essentiellement contraintes par la perte de sites de restriction homologues à mesure que les espèces divergent, qui réduit la part informative des données dans les régions les plus profondes de l'arbre. Dans le genre *Drosophila* par exemple, le nombre de sites partagés est de 1500 entre *D. melanogaster* et son espèce sœur *D. simulans*, qui divergent depuis environ 5 millions d'années, mais seulement d'une centaine entre *D. melanogaster* et *D. virilis*, qui divergent depuis environ 60 millions d'années (Cariou *et al.*, 2013). Lorsqu'il s'agit de comparer des individus beaucoup plus proches, notamment au sein d'une espèce, pour estimer par exemple le degré de polymorphisme neutre au sein des populations, les données RADseq fournissent de nombreux sites informatifs, mais tendent à sous-estimer le polymorphisme du fait des allèles nuls. Par des approches de simulation, Marie a pu préciser les causes et l'amplitude de ce biais (Cariou *et al.*, 2016). Ses analyses ont montré que la sélection à des sites adjacents tend à l'exacerber, en augmentant l'hétérogénéité du polymorphisme le long du génome, ce qui tend à sur-représenter les régions les moins polymorphes dans les données. Au contraire, la structuration spatiale tend à diminuer le biais, puisqu'elle réduit l'hétérogénéité des temps de coalescence le long du génome. À l'extrême, la

divergence RAD constitue un estimateur non biaisé de la divergence génomique entre deux populations strictement isolées.

À partir des données générées précédemment dans la cadre du projet SymbioCode, Marie a pu explorer aussi l'hypothèse d'une réduction de l'effectif efficace du génome mitochondrial associé à la présence de *Wolbachia*, conséquence attendue des balayages sélectifs liés notamment aux événements d'invasion des populations par une nouvelle infection (Cariou *et al.*, 2017). Sous cette hypothèse, deux prédictions pouvaient être formulées : une réduction du polymorphisme neutre d'une part, et d'autre part une accélération de l'évolution non neutre, qui résulterait d'une plus grande probabilité de fixation des mutations faiblement délétères. Nos premières analyses, fondées sur des comparaisons globales, ne semblaient pas indiquer de tels

effets : en moyenne, les espèces infectées par *Wolbachia* ne montraient pas un polymorphisme mitochondrial plus élevé, pas plus qu'en moyenne, les branches de l'arbre inférées comme infectées ne montraient une accélération de l'évolution mitochondriale non synonyme. Mais des analyses appariées, plus sensibles car robustes aux autres causes de variations, ont finalement révélé les effets attendus, et même des effets assez intenses : comme illustré ci-dessus, en scindant l'arbre global en de multiples petits clades, et en utilisant chacun de ces clades comme un point de comparaison d'une analyse appariée, il s'avère que les espèces infectées sont en moyenne deux fois moins polymorphes que leurs espèces sœurs non infectées, et que les branches infectées montrent une augmentation de 13% du taux d'évolution non synonyme.

Qu'en est-il finalement, de l'introgession mitochondriale, dont nous souhaitons évaluer l'incidence globale en comparant les divergences mitochondriales aux divergences nucléaires inférées par RADseq ? L'analyse finale de nos données, en vue de répondre à cette question, n'a pas eu la puissance que nous espérions initialement. L'expérience impliquait au départ 261 « OTU », c'est-à-dire 261 unités taxonomiques assimilables à des espèces en termes de diversité mitochondriale, chacune incluant deux spécimens. Et la question était la suivante : dans quelle proportion des cas cette proximité moléculaire au niveau mitochondrial serait-elle contredite par une grande divergence des génomes nucléaires ? En d'autres termes, quelle



Cette figure (issue de Cariou *et al.* 2017) est une représentation de l'analyse appariée de l'effet de *Wolbachia* sur le polymorphisme mitochondrial synonyme (π_s). Chaque point correspond à un clade n'incluant que des espèces proches dans la phylogénie, appartenant à divers ordres d'arthropodes comme indiqué par la couleur des points. Pour la grande majorité des clades où le degré de polymorphisme est suffisamment élevé pour être informatif, le point est en dessous de la bissectrice. En d'autres termes, le polymorphisme est plus faible, de moitié environ, chez les espèces infectées.

proportion de ces cas représentait des évènements d'introggression, où deux spécimens appartenant clairement à des espèces différentes partageraient néanmoins les mêmes mitochondries. À l'arrivée, il n'est resté « que » 92 paires de spécimens effectivement comparables, c'est-à-dire partageant au moins 20 loci homologues, car les données RADseq nous avaient donné du fil à retordre. Il demeure difficile, nous pouvons en témoigner, de générer ce type de données dans de nombreuses espèces différentes, c'est-à-dire sans aucune mise au point préalable pour tenir compte, par exemple, de la taille des génomes ou de leur contenu en GC, qui affectent de manière assez radicale la densité et le nombre total de sites de restriction. Sur ces 92 paires de spécimens, nous avons été surpris, et un brin déçus, de constater une absence totale de discordance entre les données RADseq et les regroupements en OTUs fondés sur les mitochondries (Cariou *et al.*, 2020) : aucune paire ne montre une divergence médiane des loci RADseq indiquant un isolement clair des compartiments nucléaires. Ce résultat suggère que contrairement à nos attentes initiales, les introgressions mitochondriales se produisent essentiellement entre populations proches au niveau du génome nucléaire, et plus précisément, plus proches que les « 2% de divergence synonyme », évalués par d'autres comme une limite au-delà de laquelle les introgressions nucléaires sont elles-mêmes très rares ou inexistantes (Roux *et al.*, 2016). Ainsi, sans indiquer que les introgressions mitochondriales sont rares, nos résultats suggèrent plutôt que le compartiment cytoplasmique ne fait pas figure d'exception, vis-à-vis du reste du génome, en termes de flux génique entre espèces naissantes.

Didactique et épistémologie de l'évolution

Dans un tout autre domaine, j'ai co-encadré avec Daniel Guinet, physicien à l'université Lyon 1, et Eric Triquet, didacticien à l'université d'Avignon, la thèse de Fabienne Paulin, également soutenue en 2015. Ce co-encadrement a pris beaucoup moins de place dans mon emploi du temps que le précédent, mais a néanmoins constitué une première étape marquante d'une inflexion de mes centres d'intérêt vers l'épistémologie. Fabienne, didacticienne (actuellement PRAG à l'université Lyon 1, rattachée au laboratoire S2HEP, Sciences, Société, Historicité, Éducation et Pratiques ; et à l'époque enseignante en sciences de la vie et de la terre, à mi-temps pendant sa thèse), s'est intéressée aux difficultés inhérentes à l'enseignement de la biologie évolutive. À travers l'analyse des programmes, des contenus des cours, mais également d'interviews de chercheurs et chercheuses en biologie évolutive, elle a notamment pointé du doigt le carcan trop étroit de la « démarche d'investigation » imposée aux enseignants. La biologie évolutive, portant à la fois sur des objets actuels et potentiellement soumis à l'expérience (tels que l'ADN ou la mutation) et sur des objets et évènements passés (tels que des crises d'extinction), constitue à la fois une science « fonctionnaliste », une science des phénomènes et de leurs mécanismes intemporels, et une science « historique », une science des évènements passés, uniques, et par définition non reproductibles. Fabienne a montré à quel point la dimension historique de la biologie évolutive est négligée, ou en tout cas non explicitée, à la fois dans les

instructions données aux enseignants par le biais des programmes (Paulin *et al.*, 2018) et au final dans les cours eux-mêmes (Paulin *et al.*, 2019). Cette lacune, cet « impensé épistémologique » peut mener l'enseignant dans certaines ornières pédagogiques, certains contresens, par exemple lorsqu'il propose une « expérimentation » qui viserait à placer des espèces sur un arbre phylogénétique pour *prouver* leur ascendance commune (Paulin *et al.*, 2019). En passant sous silence le caractère nécessairement unique et non reproductible de l'histoire du vivant, l'enseignement des sciences de la vie (et de la terre, puisque la géologie est également concernée) se retrouve amputé d'une part importante de son épistémologie. Pourquoi une telle distorsion entre la biologie évolutive « qui se fait » dans les laboratoires, et celle qui s'enseigne ? Nous émettons l'hypothèse que cette situation reflète un problème que j'ai évoqué plus haut, plus général, plus profond et plus important, qui touche l'enseignement à tous les niveaux, et la recherche elle-même (Charlat & Paulin, 2019; Paulin & Charlat, 2020) : un rapport tendu, crispé, vis-à-vis de l'incertitude en science. Plus encore que les sciences fonctionnalistes et leur approche typiquement expérimentale et hypothético-déductive, les sciences historiques donnent à voir cette incertitude de manière tangible et évidente. Est-on certain que les dinosaures ont disparu (ou presque) à cause d'une météorite ? Non évidemment, puisque nous n'y étions pas. Reconnaître ce caractère d'incertitude ouvrirait selon nous une boîte de Pandore, où se révélerait plus généralement la délimitation franche, que j'ai cherchée à préciser plus haut, entre science d'une part, et vérité d'autre part.

Je vois cette partie-là de mon travail comme un peu à part ; peut-être comme l'occasion que j'attendais d'un certain « engagement sociétal », pour une cause moins secondaire qu'il n'y paraît : la cause de l'épistémologie. Comment préciser, pour nous-mêmes, pour nos étudiants et pour le grand public, le rapport entre science et incertitude ? Quelle posture adopter, dans un monde submergé de post-vérités, qui réveillent nos plus bas instincts positivistes, mais où la science, quand elle se prend pour la vérité, en classe ou dans les médias, perd de son éclat et de sa légitimité ? J'entends bien le discours selon lequel la modestie scientifique serait une fâcheuse tendance à la mode (Klein, 2020) et comme déjà mentionné à plusieurs reprises, je me sens très éloigné d'un relativisme radical selon lequel la science produirait un récit sans valeur particulière. Je reconnais évidemment la pertinence des analyses rationnelles et des données quantitatives, notamment pour guider le bateau dans le genre de tourmentes que nous venons de traverser. La science, les scientifiques, peuvent et doivent se faire entendre haut et clair. Mais pour qu'ils soient bien entendus, ils devraient se départir une fois pour toute de toute arrogance et tout simplisme. En reconnaissant et en rappelant très tôt, à l'école, puis plus tard à chaque occasion, que le savoir scientifique est une construction théorique. Qu'il est aussi un processus sociologique où les luttes d'influence et le pouvoir de l'argent peuvent peser lourd. Que l'incertitude en est le paysage permanent. Une incertitude que Fabienne et moi déclinons sous deux formes principales (Paulin & Charlat, 2020) : l'incertitude « quantitative », celle que nous aurions bien voulue réduire pour prédire au mieux les dates et l'amplitude des 2^{ème}, 3^{ème}, nième vagues de Covid 19 ; et une incertitude « ontologique », plus irréductible et fondamentale, puisqu'attribuable au langage, à nos sens, à la distinction inévitable entre « le

monde » et « la description du monde » aussi détaillée et cohérente soit-elle. Dans un futur proche, je commencerai par transmettre quelques fondamentaux d'épistémologie à des étudiants matures, à travers un enseignement d'une dizaine d'heures que Fabienne et moi mettons actuellement en place dans le cadre du Master BEE de Lyon (Biodiversité, Écologie, Évolution). C'est un début, qui sera une occasion de rassembler les idées essentielles, pour peut-être parvenir à les intégrer ensuite dans des formations plus initiales. Le chemin jusqu'à l'école maternelle est encore long... Il faudra, pourquoi pas, commencer à interagir avec le monde de l'éducation nationale, des inspections académiques, et peut-être des programmes... Je me sens disposé à faire avancer cette cause-là.

Hérédité non génétique et évolution

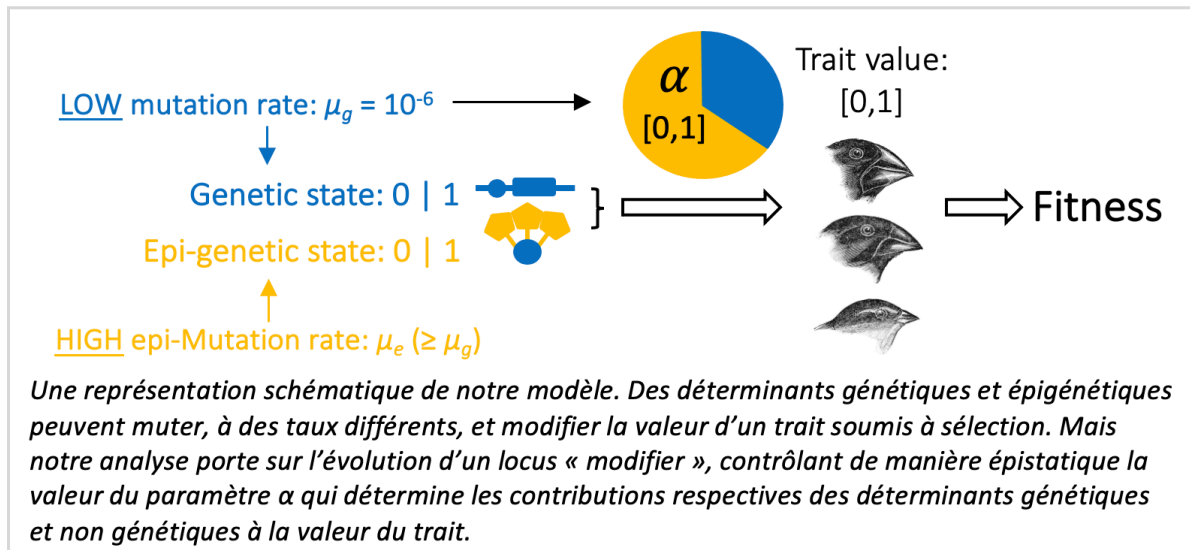
Dans une volonté de laisser émerger de nouvelles thématiques et de nouvelles collaborations internes, des groupes de réflexion ont été mis en place ces dernières années au sein du LBBE. L'un d'eux, le « groupe génotype - phénotype » porte, comme son nom l'indique, sur un vaste programme, et met l'accent sur les nécessaires échanges entre ceux d'entre nous qui travaillent plutôt à l'échelle des génomes où plutôt à l'échelle des traits phénotypiques. La question de la contribution de l'hérédité non génétique à l'évolution s'est rapidement imposée comme un thème à la fois central et en plein essor, notamment en raison des défis conceptuels qu'il soulève. Comme évoqué plus haut, le concept d'hérédité, depuis la découverte de l'ADN, s'est étrangement vu résumé à quatre lettres, alors que les données ont toujours été là pour nous dire que la ressemblance entre parents et descendants peut aussi être médiée par d'autres « supports d'information ». Sans être de ceux qui voient là une crise profonde de la théorie de l'évolution, qui imposerait des changements urgents et radicaux (Laland *et al.*, 2014) Etienne Rajon et moi-même nous interrogeons néanmoins sur les implications évolutives de l'hérédité non génétique; implications peut-être sous-estimées puisque la génétique des populations s'est essentiellement développée depuis 70 ans dans le cadre de l'hypothèse restrictive du « tout ADN ».

Mais par quel bout attaquer ce problème ? Il y a, évidemment, un besoin de plus de données empiriques. L'étude, par exemple, de la part des variations phénotypiques héritables dues aux méthylations de l'ADN en est encore à ses balbutiements : elle peut être générée expérimentalement (Quadrana & Colot, 2016), mais quelle est sa place dans la nature ? Au-delà du manque de données, nous rencontrons aussi des difficultés purement conceptuelles : au contraire de la génétique, rendue intelligible par un siècle de formalisation, et un ancrage moléculaire solide, l'hérédité non génétique est une catégorie multiple et insaisissable, définie seulement par l'exclusion d'une autre. « L'épigénétique » n'est pas ici d'un grand secours, tant ce terme est polysémique. Pour certains, il désigne des mécanismes moléculaires précis, mais non nécessairement héritables. Pour d'autres, l'épigénétique pourra contenir toute l'hérédité non génétique, ou presque, sans référence aux mécanismes. Je penche vers la 2^{ème} définition,

qui offre au moins un mot unique pour désigner « ce qui est héritable mais non génétique ». Mais je tends à me méfier de ce terme, dont le succès repose, au moins en partie, sur un glissement souvent implicite entre ces deux acceptions.

Comment avancer donc, dans la jungle conceptuelle de l'hérédité non génétique ? Etienne et moi avons porté notre attention sur un paramètre qui nous a semblé essentiel, et susceptible de préciser le « champ des possibles » en la matière : le degré d'instabilité des traits hérités, c'est-à-dire l'analogie du « taux de mutation » des généticiens. Nous avons souhaité notamment questionner une idée exprimée de manière plus ou moins explicite dans la littérature : l'hérédité non génétique étant plus instable que l'hérédité génétique (pour faire court, les « epimutations » étant plus fréquentes que les mutations), elle devrait, selon certains, fournir plus rapidement de nouveaux variants adaptatifs et donc contribuer en premier lieu à l'adaptation des populations (Klironomos *et al.*, 2013). Cette proposition se fonde sur un pré-supposé implicite que nous avons souhaité examiner de plus près : les epimutations, aussi fréquentes soient-elles, pourraient avoir les mêmes effets phénotypiques (et donc le même potentiel adaptatif) que les mutations ?

Pour aborder cette question, nous avons établi un modèle assez simple, décrit dans le diagramme ci-dessous : un trait phénotypique sous sélection, contrôlé par deux déterminants ; l'un génétique, mutant rarement entre deux états, 0 et 1, et l'autre non-génétique, mutant plus souvent. Leurs poids relatifs sont contrôlés de manière épistatique par un autre locus, génétique en ce sens qu'il mute rarement. Cet autre locus détermine la valeur du paramètre α : une valeur élevée de α (c'est-à-dire proche de 1) donne plus de poids au déterminant génétique, alors qu'une valeur faible (proche de 0) donne plus de poids au déterminant non génétique. Nous fixons les taux de mutation et d'épimutations, que nous considérerons comme des contraintes de départ, imposées par la nature chimique des deux supports d'hérédité, et nous suivons par simulation l'évolution du paramètre α sous les effets combinés de la dérive et de la sélection. Nous pouvons ainsi estimer, dans des environnements stables ou au contraire fluctuants aléatoirement entre deux états, si la sélection a prise sur la valeur du paramètre α , et si oui dans quel sens elle agit : vers une contribution phénotypique plus faible ou au contraire plus forte du support non génétique.



Un résultat essentiel de notre étude porte sur le caractère non neutre des variations du paramètre α : pour peu que la population soit de taille suffisante, la sélection a bien prise sur son évolution (Rajon & Charlat, 2019). Qui plus est, et contrairement à notre intuition initiale, l'efficacité de cette sélection est dans une large mesure insensible au degré de liaison génétique entre le locus déterminant la valeur du trait et le locus épistatique qui détermine la valeur du paramètre α . En ce sens, la sélection agissant sur α est « de premier ordre » : les mutations du paramètre α modifient immédiatement la fitness de leurs porteurs. Cette sélection est donc d'une nature bien distincte de celle agissant sur les taux de mutation, dite « de second ordre » puisqu'elle dépend des effets des allèles dans les générations futures.

Qu'en est-il de la direction de cette sélection ? Notre intuition de départ était qu'elle devrait tendre à diminuer la contribution du support non génétique, sujet à de trop fréquentes mutations. Nos résultats indiquent que c'est bien le cas dans un environnement stable, où la nouveauté est systématiquement délétère. Mais au contraire, dans un environnement fluctuant, les épimutations peuvent conserver des effets forts, et fournir finalement le matériau principal de l'adaptation. Est-ce à dire que l'hérédité non génétique devrait « peser lourd » sur la part du phénotype relative à des composantes instables de l'environnement ? Par exemple la résistance à des pathogènes, ou l'adaptation à des paramètres environnementaux fluctuants ? C'est possible. Mais nos conclusions doivent être nuancées en notant la nature assez particulière des variations environnementales modélisées : des changements entre deux états, 0 et 1, qui correspondent aux deux valeurs possibles des déterminants génétique et non génétique. L'évolution adaptative ne se résume évidemment pas à une telle course derrière un environnement fluctuant entre deux états. C'est une des perspectives dans lesquelles nous poursuivons actuellement notre exploration des implications évolutives de l'hérédité non génétique, en nous interrogeant notamment sur la contribution des mutations et des épimutations à un autre type d'événements adaptatifs : la découverte de nouvelles niches, les « innovations évolutives ». Je décrirai ces nouvelles directions quand nous en arriverons au « futur ».

Génétique et évolution de l'incompatibilité cytoplasmique

Depuis ma thèse, depuis mon DEA même, je n'ai jamais cessé de travailler, au moins sur un coin de table, sur l'architecture génétique de l'incompatibilité cytoplasmique, et son évolution. Comme je l'ai résumé plus haut, j'avais d'abord cherché à comprendre comment, en théorie, une *Wolbachia* A pouvait devenir une *Wolbachia* B, incompatible avec son ancêtre. J'ai évoqué le paradoxe que constituait une telle transition, et sa possible solution, reposant sur le modèle toxine / antidote, qui offrait la possibilité d'une évolution par étape, beaucoup plus vraisemblable d'un point de vue sélectif qu'une transition « en un seul coup » (Charlat *et al.*, 2001b, 2005a). Hervé Merçot, Denis Poinot et moi-même avons réuni, à la fin de ma thèse, nos réflexions sur ce sujet, dans un article de synthèse (Poinot *et al.*, 2003). Nous avons alors passé en revue toutes les données disponibles, de la diversité génétique de *Wolbachia* à celle, phénotypique, de ses différents « types de compatibilité », en passant par les données cytogénétiques, et conclu de manière assez tranchée que le modèle toxine / antidote représentait le meilleur candidat pour expliquer à la fois l'expression de l'incompatibilité cytoplasmique et son évolution. Mes travaux empiriques sur la question avaient permis de montrer que parfois, deux *Wolbachia* étroitement apparentées peuvent en effet s'avérer incompatibles (Charlat *et al.*, 2004b), mais pas toujours (Charlat *et al.*, 2002) ce qui, de manière un peu frustrante, n'aidait ni à infirmer ni à confirmer les modèles théoriques.

C'est finalement un peu plus tard, après ma thèse, que s'est présentée une nouvelle occasion de relier la théorie aux données empiriques, grâce notamment aux travaux de l'équipe de Mylène Weil sur le moustique *Culex pipiens*. En bon « drosophiliste », je m'étais plutôt tenu à l'écart de ce système d'étude, qui avait la réputation d'être « trop compliqué ». Rappelons que *Culex pipiens* n'est autre que l'espèce où la bactérie *Wolbachia* fut décrite pour la première fois (Hertig & Wolbach, 1924), l'espèce qui lui a donné son nom de « *Wolbachia pipientis* » (Hertig, 1936), l'espèce où fut également décrit pour la première fois le phénomène d'incompatibilité cytoplasmique (Laven, 1951; Ghelelovitch, 1952), l'espèce où le lien entre la présence de *Wolbachia* et ce phénomène fut pour la première fois établi (Yen & Barr, 1971), et enfin, plus récemment, l'espèce dont sont issus les gènes récemment identifiés comme les effecteurs de ce phénomène (Beckmann & Fallon, 2013; Beckmann *et al.*, 2017; Bonneau *et al.*, 2018). Mais au début des années 2000, de mon point de vue en tout cas, les drosophiles nous offraient une image beaucoup plus intelligible. La dynamique invasive de l'incompatibilité cytoplasmique avaient été à la fois modélisée dans le détail et suivie de près dans des populations naturelles de *Drosophila simulans* (Turelli & Hoffmann, 1995), et cette espèce offrait un panel à la fois large et compréhensible des différents phénotypes possibles : des *Wolbachia* mutuellement incompatibles, d'autres qui n'induisaient pas d'incompatibilité cytoplasmique, d'autres encore qui sans induire d'incompatibilité cytoplasmique pouvaient néanmoins rétablir la viabilité des embryons fécondés par des mâles infectés (Merçot & Charlat, 2004). Tous ces patrons s'expliquaient très bien dans le cadre du modèle toxine / antidote, et plus précisément, en supposant l'existence d'un seul gène pour la toxine, et un seul gène pour l'antidote, qui pourraient

chacun montrer plusieurs formes alléliques actives, ou encore des pertes de fonction. La situation chez *Culex pipiens* était tout autre. Les premières expériences de croisements avaient déjà révélé une situation très complexe (Laven, 1951) que je vais essayer d'exposer par étape. Prenez deux lignées de moustiques, disons « les lignées 1 et 2 », toutes deux infectées par *Wolbachia* et même, d'après les marqueurs moléculaires dont vous disposez, par des *Wolbachia* très similaires sinon identiques. Croisez les mâles et les femelles de ces deux lignées, et chez *Culex pipiens*, vous observerez vraisemblablement une forte mortalité embryonnaire. Première couche de complexité donc : des lignées très proches, sinon identiques, peuvent être incompatibles. Prenez maintenant une 3^e lignée. Vous observez que les mâles et les femelles des lignées 1 et 3 sont compatibles. En bon drosophiliste, vous avez alors une prédiction claire : les lignées 2 et 3 devraient être incompatibles, puisque vous avez l'habitude d'observer des relations de compatibilités transitives. Mais non, chez *Culex*, les lignées 2 et 3 peuvent très bien être compatibles, et même parfois dans un seul sens de croisement, ce qui finit de jeter de la confusion. À l'époque de ma thèse, je concluais, comme d'autres, qu'il devait « y avoir là-dessous » quelques interactions nucléo-cytoplasmiques : nous pensions à une coévolution entre *Wolbachia* et le génome nucléaire, qui aurait pu produire un peu tout et n'importe quoi (Guillemaud *et al.*, 1997). Mais les travaux de l'équipe de Mylène sont venus tirer les choses plus au clair, tout en faisant naître, bien sûr, de nouvelles questions. La thèse d'Olivier Duron notamment, a d'abord permis de démontrer que les *Wolbachia* de *Culex pipiens* n'étaient pas si clonales que ça : tout en étant très proches, elles présentaient bien des différences génétiques, qu'on pouvait révéler par exemple en suivant les patrons de présence / absence d'éléments mobiles dans leurs génomes (Duron *et al.*, 2005), une conclusion renforcée par des travaux qui ont suivi dans la même équipe (Atyame *et al.*, 2011a, 2014; Dumas *et al.*, 2016). Un autre résultat important était l'infirmité formelle de l'hypothèse des interactions nucléocytoplasmiques : même dans un fond génétique identique, les relations complexes d'incompatibilité, telles que décrites plus haut, peuvent être observées dans ce système (Duron *et al.*, 2006; Atyame *et al.*, 2011a; Sicard *et al.*, 2021).

Je me souviens d'une discussion de comptoir avec Olivier, lors d'une « conférence *Wolbachia* » à Puerto Rico (dans un détestable hôtel-bunker quatre étoiles) qui a marqué le début de notre collaboration sur le sujet. J'avais enfin réalisé que le système *Culex* représentait un véritable défi au modèle toxine / antidote, et qu'il constituait en ce sens une occasion de le tester et éventuellement de le préciser. Car l'analyse de ces données, et en particulier des relations non transitives décrites plus haut, mène rapidement à la conclusion qu'elles ne peuvent être expliquées qu'en supposant l'existence, dans un même génome de *Wolbachia*, de plus d'une paire toxine / antidote. Mais combien ? Là était la nouvelle question... Il va sans dire que la complexité du problème grandit très vite à mesure que de nouvelles lignées de moustiques sont considérées. Les données disponibles à l'époque correspondaient à un tableau de croisement quasiment complet entre 19 souches, et le problème nous est rapidement apparu comme insoluble, même après l'avoir formalisé mathématiquement avec l'aide de Jan Engelstadter et Max Reuter, que j'avais rencontrés durant la période Londonienne de mon post-doc.

Mais c'était sans compter sur la force de l'interdisciplinarité, qui est une des marques de fabrique du LBBE, une des raisons pour lesquelles je m'y sens bien. Comme évoqué plus haut, je me suis à nouveau penché sur ce problème dans le cadre du post-doc d'Igor Nor co-encadré avec Marie-France Sagot, qui dirige au LBBE une équipe d'algorithmique. Igor a tout de suite apprécié la complexité du problème. Il a d'abord eu plaisir à prouver qu'il était pour ainsi dire « insoluble » (ou « NP-complet ») pour finalement sortir du chapeau des solutions élégantes à ce « cas particulier », empruntées à la théorie des graphes (Nor *et al.*, 2012). Et nous avons pu proposer une explication génétique formelle à la diversité des types de compatibilité chez *Culex pipiens* (Nor *et al.*, 2013), qui impliquait en effet des modifications substantielles du modèle toxine / antidote. Tout d'abord, il fallait, comme anticipé, supposer l'existence de multiples paires de gènes. Nous avons également noté qu'en supposant un effet « quantitatif », c'est-à-dire une variation des quantités des différentes toxines et des différents antidotes entre lignées, la solution pouvait être simplifiée, puisque le nombre de paires de gènes nécessaires passait alors de 8 à 5. Enfin, nous avons constaté qu'une part au moins de la variation entre lignées pouvait s'expliquer par l'existence de paires incomplètes : le modèle prédit la présence d'au moins 5 gènes « antidotes », mais de seulement 2 gènes « toxines ».

J'ai eu plaisir, ces dernières années, à suivre les multiples rebondissements de cette belle histoire que constitue la recherche du déterminisme génétique de l'incompatibilité cytoplasmique, et celle d'une explication à l'impressionnant polymorphisme observé chez *Culex pipiens* à cet égard. J'ai suivi de près les avancées pointant du doigt, dans les génomes des *Wolbachia* de *Culex pipiens* et de *Drosophila melanogaster*, une paire de gènes présentant toutes les caractéristiques d'un opéron « toxine / antidote » (Beckmann & Fallon, 2013) comme il en existe tant chez les bactéries (Yamaguchi *et al.*, 2011), et permettant de mimer l'incompatibilité cytoplasmique en l'absence de *Wolbachia* (Beckmann *et al.*, 2017; LePage *et al.*, 2017; Shropshire & Bordenstein, 2019). J'ai pu suivre aussi les développements portant plus précisément sur le polymorphisme des types de compatibilité chez *Culex*, notamment en participant au comités de thèse de Manon Bonneau, puis plus récemment encore d'Alice Namias. Ces travaux montrent à quel point le polymorphisme de ces potentiels effecteurs de l'incompatibilité cytoplasmique explique effectivement, dans une très large mesure au moins, les profils de compatibilité entre les différentes souches analysées (Bonneau *et al.*, 2018). Ils viennent apporter une confirmation solide au modèle toxine / antidote dans sa forme étendue autorisant de multiples paires de gènes. Ce foisonnement de nouveaux éléments m'a encouragé à solliciter les différentes équipes impliquées, pour une analyse collective qui combinerait les résultats empiriques et expérimentaux disponibles, afin de préciser l'architecture génétique de l'incompatibilité cytoplasmique et son évolution (Beckmann *et al.*, 2019a). Notons qu'il règne, autour de ce sujet, une certaine ambiance de « compétition » entre les deux équipes ayant publié simultanément des résultats pointant l'importance des mêmes gènes homologues, chez le moustique et la drosophile (Beckmann *et al.*, 2017; LePage *et al.*, 2017). C'est donc sans grande surprise que nous avons reçu des commentaires assez critiques d'une partie de la communauté (Shropshire *et al.*, 2019) et c'est dans le calme que nous avons tâché d'y répondre (Beckmann *et al.*, 2019b).

Je ne me sens pas à proprement parler partie prenante dans ce débat, et je constate qu'il porte plus sur la paternité de la découverte (cristallisée autour de bêtes questions de nomenclature) que sur le fond. Ainsi, nos détracteurs s'opposent en apparence au « modèle toxine / antidote » mais ils proposent à sa place, non pas un modèle alternatif, mais ce qui m'apparaît plutôt comme une proposition floue, sous le nom de « *two-by-one model* ». Dans cette proposition, les deux gènes identifiés constitueraient des toxines, mais l'un deux seulement agirait aussi comme un antidote. Un débat connexe porte sur le mécanisme de « *rescue* », le sauvetage des embryons : implique-t-il une interaction physique et directe entre ces deux composantes (comme proposé dans le modèle toxine / antidote, qui pourrait à ce titre être nommé plus explicitement « modèle clef-serrure »), ou au contraire une « réversion » par l'antidote des effets de la toxine, comme proposé dans le « *host modification model* » (Shropshire *et al.*, 2020). Ces propositions (« *two-by-one* », « *host modification* »), qui se recoupent partiellement, sont à mon sens de nature à engendrer plus de confusion que d'avancées constructives puisqu'elles tendent à changer de forme en fonction des contextes, dans des contorsions qui révèlent, encore une fois, des enjeux non strictement scientifiques. Au contraire, le modèle toxine / antidote continue à offrir une explication parcimonieuse à une grande diversité de résultats (Beckmann *et al.*, 2019a) et notamment l'existence de multiple « types de compatibilités » (Namias *et al.*, 2022). On pourrait, à juste titre, arguer que ce modèle a dû lui aussi subir des modifications substantielles pour rendre compte des nouvelles données : premièrement, l'existence de plusieurs paires de gènes, là où le modèle initial en supposait une seule ; deuxièmement, l'expression de l'antidote d'origine paternelle, pendant la spermatogénèse, et non seulement de l'antidote maternel, dans les embryons ; troisièmement, la possibilité de compatibilité partielles entre la toxine et l'antidote, là où le modèle initial supposait des relations de type « tout ou rien ». Mais malgré ces petits arrangements, le modèle reste compatible avec le principe fondamental de deux effets opposés, et d'une nécessaire inhibition directe de la toxine par l'antidote.

De cette analyse collective (Beckmann *et al.*, 2019a) est aussi ressortie une autre perspective, portant non pas sur « l'évolution de l'incompatibilité cytoplasmique » dans le sens de « diversification des types », discutée ci-dessus, mais sur l'origine même du phénomène : comment *Wolbachia* en est-elle arrivée à induire un phénotype aussi alambiqué, où les mâles infectés sont finalement utilisés comme des agents stérilisants des femelles non infectées...? Franchement, il fallait y penser ; ou peut-être, comme souvent en biologie évolutive, fallait-il commencer par tout autre chose... ? C'est l'hypothèse que nous avons formulée, en notant que les effecteurs de l'incompatibilité cytoplasmique se trouvent, au sein des génomes de *Wolbachia*, localisés de manière quasi-systématique dans des éléments mobiles... Il se trouve que les systèmes toxine / antidote, fréquemment observés chez les bactéries libres comme je l'ai déjà évoqué, peuvent être conçus comme des éléments génétiques égoïstes, ou plus précisément comme une propriété qui permet à des éléments égoïstes d'envahir les populations (Kobayashi, 2001). Imaginons un élément transposable bactérien. La dynamique évolutive de cet élément dépend à la fois de sa capacité à être transmis de manière infectieuse entre différents génomes,

par la recombinaison, et de l'efficacité de sa transmission verticale, c'est-à-dire de son maintien à long terme dans les génomes où il est déjà présent. Si cet élément se trouve être porteur d'un système toxine / antidote, il sera en mesure d'éliminer tout descendant qui aurait eu la mauvaise idée de le perdre (car, rappelons-le, dans ces systèmes, la toxine est plus stable que l'antidote, si bien que la perte des deux gènes mène à une issue fatale) Ainsi, ce système permet à l'élément mobile de s'assurer une transmission verticale parfaite. En combinaison avec de la transmission horizontale, même rare, un tel système devient redoutablement invasif : il fait un bon élément génétique égoïste (Rankin *et al.*, 2012). Muni de ce raisonnement, le lecteur commence peut-être à entrevoir notre proposition : l'incompatibilité cytoplasmique pourrait résulter du recrutement secondaire, par la bactérie, d'un système sélectionné à une autre échelle, celle de ses propres éléments mobiles. Cette proposition ressemble d'assez près à celle de Denis Poinot, formulée 20 ans plus tôt dans la discussion de sa thèse, mais qui nous avait paru alors trop spéculative pour être mentionnée dans notre publication commune (Poinot *et al.*, 2003). Denis avait aussi noté qu'il serait finalement assez simple d'envisager une transition évolutive d'un tel système vers l'incompatibilité cytoplasmique à proprement parler : *Wolbachia* étant éliminée des spermatozoïdes en cours de maturation, ces derniers peuvent tout naturellement être sujets à l'effet de la toxine. De même, le retour à la normale pour le génome paternel pourrait être tout naturellement induit après la fécondation, par l'antidote exprimé dans l'œuf. Il reste à ce scénario évolutif un caractère spéculatif non négligeable. Mais je vois là une possible nouvelle manifestation de l'imbrication des niveaux de sélections, des individualités empilées, où le caractère égoïste d'une échelle peut se voir dissimulé, ou être véritablement perdu, dès lors qu'il est recruté comme fonctionnel à une échelle supérieure.

À la recherche des conflits génétiques cryptiques

Le projet CrypDrive (pour « *Cryptic Meiotic Drive* ») est né autour d'un verre, lors de la soirée de clôture du congrès « *Evolution 2018* » qui réunissait à Montpellier les sociétés de biologie évolutive d'Europe et des États Unis. J'avais assisté à un symposium portant sur les éléments génétiques égoïstes, et je disais à mon ami Fabrice Vavre : « Quand même, tu imagines tous ces distorceurs méiotiques qui se fixent peut-être en toute discrétion ? Qui imposent peut-être une course invisible au reste du génome, pour s'adapter à tel ou tel nouvel allèle, fixé et pourtant délétère à l'échelle du dessus ? Si ça se trouve, l'évolution adaptative, c'est ça : une sélection pour des mutations compensatrices, qui viennent, toujours avec un métré de retard, résoudre les problèmes causés par des distorceurs cryptiques... ». Et Fabrice, qui aime traduire les hypothèses en expériences, me répond : « pour savoir si c'est le cas, il suffirait de croiser des populations légèrement divergentes ». Il faisait référence au raisonnement suivant, qui avait notamment mené à la mise en évidence de distorceurs méiotiques chez *Drosophila simulans* (Atlan *et al.*, 1997) : si un distorceur est fixé dans une population (et donc inactif et

invisible) mais pas dans l'autre, il sera de nouveau actif (et donc détectable) dans la lignée germinale des hybrides.

Pour préciser cette idée, quelques mots sur les distorceurs méiotiques, que je n'ai pas encore vraiment présentés. Ce terme désigne des éléments génétiques qui, chez les individus hétérozygotes, biaisent la méiose (ou la survie post-méiotique) en faveur de leur propre transmission, et ce faisant peuvent envahir les populations, même s'ils induisent un certain « coût » à l'échelle du dessus, celle de « l'organisme » (Sandler & Novitski, 1957; Burt & Trivers, 2006; Lindholm *et al.*, 2016). Ce phénomène peut se produire dans la lignée germinale des femelles quand certains allèles sont plus souvent transmis à l'ovocyte qu'aux trois autres produits méiotiques, les globules polaires, qui constituent des impasses. Mais quelque chose de ressemblant existe chez les mâles, où le biais de transmission repose sur l'élimination par les allèles distorceurs des spermatozoïdes qui n'ont pas eu la chance (sur deux) de les recevoir.

Suite à cette discussion apéritive, la bibliographie a confirmé que la suggestion expérimentale de Fabrice était une bonne piste, explicitement formulée par d'autres (Lindholm *et al.*, 2016) : produire des hybrides entre populations divergentes d'une même espèce, ou entre sous espèces interfertiles, pour révéler des distorceurs méiotiques cryptiques. Elle avait d'ailleurs été employée auparavant (cf. par exemple Reed *et al.*, 2005) mais voici encore un domaine où l'avènement des méthodes de séquençage à haut débit permet d'aborder d'anciennes questions avec des méthodes plus puissantes et plus générales : dans le passé, ces investigations devaient se limiter à des distorceurs montrant des effets phénotypiques (par exemple des distorceurs de sex-ratio) alors qu'il est maintenant possible de détecter par séquençage des biais de transmission, même assez faibles, à n'importe quel locus. La manière la plus directe de poser cette question est de séquencer le pool des gamètes issus des individus hybrides, et d'y chercher les loci hétérozygotes montrant une fréquence significativement différente de 50%. Une autre option consiste à séquencer la descendance, mais avec le risque que des effets des allèles sur la survie des zygotes (et non des gamètes) viennent confondre l'analyse.

C'est globalement cette dernière approche que nous avons suivie avec Laurent Duret lors du stage de M2 de Jeff Rouil, que je vais résumer brièvement. Nous avons croisé deux lignées de *Drosophila melanogaster*, collectées respectivement en France et au Brésil, et dont les génomes venaient d'être séquencés au LBBE par l'équipe de Cristina Vieira, dans le cadre du doctorat de Vincent Merel. Nous avons obtenu des F1 et nous sommes concentrés sur la possibilité de distorsion méiotique chez les femelles (puisque l'absence de recombinaison chez les *Drosophiles* mâles aurait empêcher la localisation génomique des distorceurs affectant les spermatozoïdes). Nous avons utilisé une petite astuce pour éviter cet éventuel effet confondant de la survie des zygotes, en croisant les femelles F1 avec des mâles porteurs de la mutation K81, qui empêche la division du génome paternel, si bien que le pool d'embryons que nous avons séquencé constituait une simple amplification génomique des gamètes femelles. En bref, Jeff n'a pas trouvé de distorceur par cette approche. Plus précisément, les premières analyses ont suggéré que certaines régions génomiques déviaient significativement de la fréquence 0.5,

mais des simulations ont montré que des écarts similaires pouvaient être obtenus sous l'hypothèse nulle d'une absence de distorceurs, du fait notamment de la non-indépendance des observations à des loci adjacents (liée au nombre trop limité de zygotes dans le pool séquencé). De ce projet, nous pouvons donc extraire deux enseignements. L'un est méthodologique et général : il est essentiel de bien faire parler son hypothèse nulle ; sans des simulations fidèles à notre plan expérimental, nous aurions pu conclure de façon hâtive à l'existence de distorceurs dans ce système. La seconde porte sur la question initiale, sans pourtant y répondre : aucun distorceur ne s'est fixé depuis la séparation (peut-être trop récente puisque *D. melanogaster* est présente en Amérique depuis seulement quelques siècles) entre les deux populations étudiées ; en d'autres termes, les distorceurs cryptiques ne se fixent pas tous les quatre matins. Mais finalement, ce résultat nous renseigne assez peu sur leur contribution générale à l'évolution adaptative.

Nous avons donc insisté. Pour poser la même question mais à plus grande échelle évolutive, c'est-à-dire, entre des populations plus isolées, nous avons tiré parti d'expériences déjà réalisées par des collaborateurs de Laurent Duret, dans une étude qui visait à mesurer les taux de recombinaison le long du génome de la souris domestique, *Mus musculus*. Cette analyse a fait l'objet de la première partie du stage de Master 1 de Jules Pasquier. Les données à notre disposition provenaient cette fois du séquençage d'un pool de spermatozoïdes, produits par des mâles issus d'un croisement entre deux sous espèces, *Mus musculus musculus*, et *Mus musculus domesticus*. Mais là encore, aucune signature claire de distorsion méiotique n'a été mise en évidence, confirmant les résultats d'une étude précédente et très similaire (Corbett-Detig *et al.*, 2015).

La suite du stage de Jules s'est fondée sur un autre jeu de données déjà disponible, qui portait sur la paramécie, *Paramecium tetraurelia*, et visait également initialement à établir une carte de recombinaison dans cette espèce. L'expérience avait consisté à croiser deux populations montrant une divergence moyenne de 0.3% par position génomique, puis à obtenir des F2 issus d'une fusion entre deux produits méiotiques identiques, et donc comparables à des gamètes haploïdes en terme de constitution génétique. Les données provenaient du séquençage de 40 colonies F2 indépendantes. Bien que cette analyse porte sur un organisme unicellulaire, où aucun gamète n'est produit, on pourrait envisager l'équivalent d'un distorceur dans un tel système : par exemple un allèle qui éliminerait les descendants dont il a été exclu, à l'instar du système Médéa observé chez le coléoptère *Tribolium castaneum* (et reposant sur un mécanisme de type toxine / antidote, formant une sorte de bombe à retardement) ; ou encore un allèle transmis plus efficacement à « l'heureux gagnant de la méiose » puisque chez la paramécie aussi, 3 des 4 produits méiotiques dégénèrent. Mais les analyses de Jeff avaient montré précédemment que le nombre de gamètes analysés limite la puissance de détection d'éventuels distorceurs : du fait de la liaison génétique, avec seulement 40 F2 (équivalents à 40 gamètes) les mesures des fréquences alléliques à des positions adjacentes sont loin d'être indépendantes. Jules a donc porté son attention sur une question connexe, portant sur un patron particulier observé dans cette expérience : un fort taux de mortalité des F2, de l'ordre de 80%.

Une des explications possibles, qui a constitué notre hypothèse de départ, supposait l'existence d'incompatibilités génomiques entre des allèles différentiellement fixés dans les deux populations (qui auraient pu, ou non, constituer des éléments génétiques égoïstes cryptiques). Cette question est vaste, puisque potentiellement, des incompatibilités pourraient être observées entre toutes sortes de loci du génome nucléaire ; mais Jules a d'abord concentré son attention sur l'hypothèse d'incompatibilités nucléo-cytoplasmiques : des combinaisons entre allèles mitochondriaux et nucléaires qui réduiraient la viabilité des F2. Du fait de l'absence de recombinaison dans les mitochondries, tester cette hypothèse revient à tester la sur- ou sous-représentation dans les données de toutes les combinaisons entre les deux haplotypes mitochondriaux parentaux d'une part, et d'autre part tous les allèles nucléaires distinguant les deux populations.

Cette analyse nous a mené sur des sentiers où Laurent et ses collègues paramécologistes se sont trouvés beaucoup plus à leur aise que moi, puisqu'ils relevaient dans une large mesure des particularités biologiques (assez fascinantes) de cet organisme. En bref, Jules a montré (en ayant pris soin de bien clarifier son attendu sous l'hypothèse nulle, sur la base de simulations) qu'en effet, en 17 positions indépendantes du génome nucléaire, un des deux allèles parentaux se trouvait significativement associé à un des deux haplotypes mitochondriaux. Mais la bonne explication n'était finalement pas celle d'une incompatibilité nucléo-cytoplasmique. Pour l'exposer, je dois introduire un minimum de paramécologie. Cet organisme, bien qu'unicellulaire, est polyploïde. Plus précisément, il comprend d'une part un micronoyau, diploïde, mais non transcrit, analogue à une lignée germinale, et d'autre part un macronoyau, analogue au soma, comportant environ 800 copies d'un génome débarrassé de très nombreuses séquences, en particulier de ses parasites génomiques, à l'issue d'un processus drastique d'excisions, suivi d'une amplification génomique sans division cellulaire. Un détail important dans cette histoire est que ce processus d'excision est orchestré par le contenu en ARN du cytoplasme hérité *d'un seul* des parents à l'issue d'une conjugaison, c'est-à-dire d'une fécondation croisée : les ARN présents dans un cytoplasme, issus des régions présentes dans le macronoyau induisent le maintien de ces mêmes régions dans le macronoyau à la génération suivante. En d'autres termes, la constitution du macronoyau est dans une large mesure héritée de façon épigénétique : deux lignées porteuses du même génome (du même micronoyau) peuvent différer phénotypiquement à travers des patrons d'excisions différents, transmis entre générations à travers le contenu de leur cytoplasme. Nos données de séquences sont issues du macronoyau, et ce que Jules a mis en évidence, c'est une association significative entre la lignée mitochondriale (c'est-à-dire la lignée maternelle, c'est-à-dire le contenu du cytoplasme en ARN) et des régions nucléaires différentiellement excisées entre les deux lignées.

Ce résultat, inattendu par le cheminement que nous avons suivi, mais finalement moins surprenant pour qui connaît bien la biologie des paramécies, ouvre une perspective que nous souhaiterions explorer, celle d'incompatibilités épigénétiques entre lignées : ces différences de constitution du macronoyau, et donc des transcriptomes, pourraient-elles contribuer à la mortalité des hybrides dans ce système, c'est-à-dire, *in fine*, à l'isolement reproducteur et la

diversification ? Comme je l'annonçais plus haut, nous avons légèrement dérivé avec ce nouvel objectif, cet éventuel nouveau projet dont je ne serais clairement plus maître d'œuvre. Que reste-t-il de l'hypothèse de départ, celle d'une contribution majeure des éléments génétiques égoïstes cryptiques à l'évolution adaptative ? À moins de céder à une crise aiguë de publicationnisme, nous ne partagerons pas avec la communauté les analyses déjà effectuées, qui mènent à des résultats non seulement négatifs, mais surtout non concluants, dans la mesure où l'absence de distorceurs cryptiques dans des cas particuliers n'est ni une preuve de leur inexistence, ni même de leur rareté. Je persiste à penser que cette hypothèse mérite de plus amples investigations, mais le vent ne semble pas souffler dans cette direction.

Les lépidoptères : point chaud de transferts horizontaux

De toute la ménagerie des éléments génétiques égoïstes, les éléments transposables forment la classe la plus diversifiée et sans doute la plus importante en termes d'implications évolutives. C'est donc sans résistance que j'acceptai la proposition de Daphné Reiss, qui a rejoint notre équipe en 2009 en tant que post-doc, d'étendre à ces éléments le champ d'investigation du système SymbioCode, limité jusque-là aux bactéries *Wolbachia*. De par leur localisation intragénomique, les éléments transposables illustrent de manière plus vive encore que *Wolbachia* le caractère flou des contours de l'individu. Sont-ils des éléments endogènes ayant gagné en mobilité et en indépendance ? Ou plutôt des virus endogénisés, ayant évolué vers une autonomie réduite ? À en juger par leur diversité de structures et de mécanismes moléculaires, les éléments transposables relèvent vraisemblablement de ces deux trajectoires à la fois.

Daphné proposait de profiter de la diversité taxonomique de notre système pour explorer à grande échelle la question du transfert horizontal, et plus précisément de quantifier la propension de différents clades d'hôtes à échanger des éléments transposables. Techniquement, l'idée était d'amplifier par PCR une grande diversité d'éléments, chez de nombreux individus dispersés dans la phylogénie des arthropodes, puis d'analyser ces produits de PCR dans une seule réaction de séquençage. Cette technique, dite « de multiplexage » impliquait de lier aux produits de PCR des « identifiants moléculaires », c'est-à-dire des oligonucléotides uniques, et suffisamment différents les uns des autres pour permettre, à l'issue du séquençage, d'assigner les lectures à leur individu d'origine. Notre expérience s'appuyait sur des développements récents (pour l'époque...) et assez élaborés, qui m'ont donné pour un temps la sensation d'être un vrai biologiste moléculaire (Meyer *et al.*, 2008). Je cite un détail expérimental dont l'élégance m'avait marqué : les identifiants moléculaires que nous avons utilisés étaient palindromiques, c'est-à-dire strictement symétriques, autour d'un site de restriction. Ce dernier permettait, après ligation des produits de PCR, de les digérer pour libérer à leur extrémité un « phosphate libre », essentiel à l'amorçage de la réaction de séquençage, qui permettrait de ne séquencer *que* les produits de PCR effectivement ligués à un identifiant. Nous utilisions alors la technique de séquençage dite « 454 », devenue obsolète aujourd'hui, mais en vertu de

cette « petite astuce », notre banque de 800 identifiants moléculaire s'est trouvée suffisamment versatile pour servir par la suite à d'autres projets de l'équipe, sur d'autres plateformes de séquençage. Autre détail technique notable : les amorces de PCR utilisées pour amplifier ces éléments étaient dessinées, non pas sur la base des alignement nucléiques, mais à partir des régions les plus conservées des alignements protéiques. Ceci nous permettait d'amplifier non seulement la diversité des éléments connus, mais aussi des éléments inconnus, pour peu qu'ils aient conservé ces mêmes régions protéiques.

Sur la base de ce principe, Daphné a pu amplifier quatre superfamilles d'éléments transposables, dont trois ont finalement donné lieu à des résultats probants à l'issue du séquençage : Mariner, Jockey, et Copia. Ces trois superfamilles couvrent une large part de la diversité des mécanismes de transposition (Burt & Trivers, 2006). Mariner est un transposon à ADN, qui se multiplie dans les génomes sans passer par un intermédiaire ARN, en s'excisant de son site d'origine pour s'insérer ailleurs. On parle d'un mécanisme de type « couper-coller » ; mais il s'agit bien au final d'un « copier-coller », qui rend ces éléments invasifs, puisque l'excision a lieu le plus souvent après la réplication, si bien qu'au site d'excision, l'élément d'origine est « recopié » par conversion génique à partir de la chromatide sœur. Jockey est un retroélément de type « LINE » (*Long Interspersed Nuclear Elements*). Dans cette classe, la transposition implique la production d'un intermédiaire ARN retrotranscrit en ADN et inséré ailleurs dans le génome, par des protéines qui restent physiquement liées à la molécule d'ARN à partir de laquelle elles ont été traduites. Ce détail est important puisqu'il impose à ces éléments de conserver leur autonomie : en principe, seules les copies codant pour des protéines fonctionnelles pourront se multiplier¹⁵. Enfin, Copia est le représentant d'une classe plus complexe, celle des retrotransposon à « LTR » (*Long Terminal Repeats*), qui doivent ce nom à des régions dupliquées au moment de la transposition, de part et d'autre de chaque nouvelle insertion. De même que les LINEs, la transposition de ces éléments implique la production d'un intermédiaire ARN et une retrotranscription. Leurs structures suggèrent qu'ils constituent vraisemblablement des chimères issues de fusions partielles entre des éléments des deux autres classes. Ils montrent également des affinités phylogénétiques et structurales avec des rétrovirus libres tels que le HIV. Ils comportent plus de gènes, et transposent via des mécanismes plus « collectifs », dans la mesure où les protéines codées par les uns peuvent permettre la transposition des autres. Un tel mode de transposition peut générer des dynamiques évolutives complexes impliquant des éléments parasites, incapables de coder les protéines nécessaires à leur propre transposition.

L'analyse de ces données de séquençage « à haut débit » a constitué pour moi une occasion d'approprier de manière concrète certains outils bioinformatiques essentiels, avec l'aide précieuse de plusieurs collègues du LBBE : Vincent Miele, Laurent Duret et Damien de Vienne. Elle s'est aussi appuyée sur une collaboration avec Jean Peccoud et Clément Gilbert,

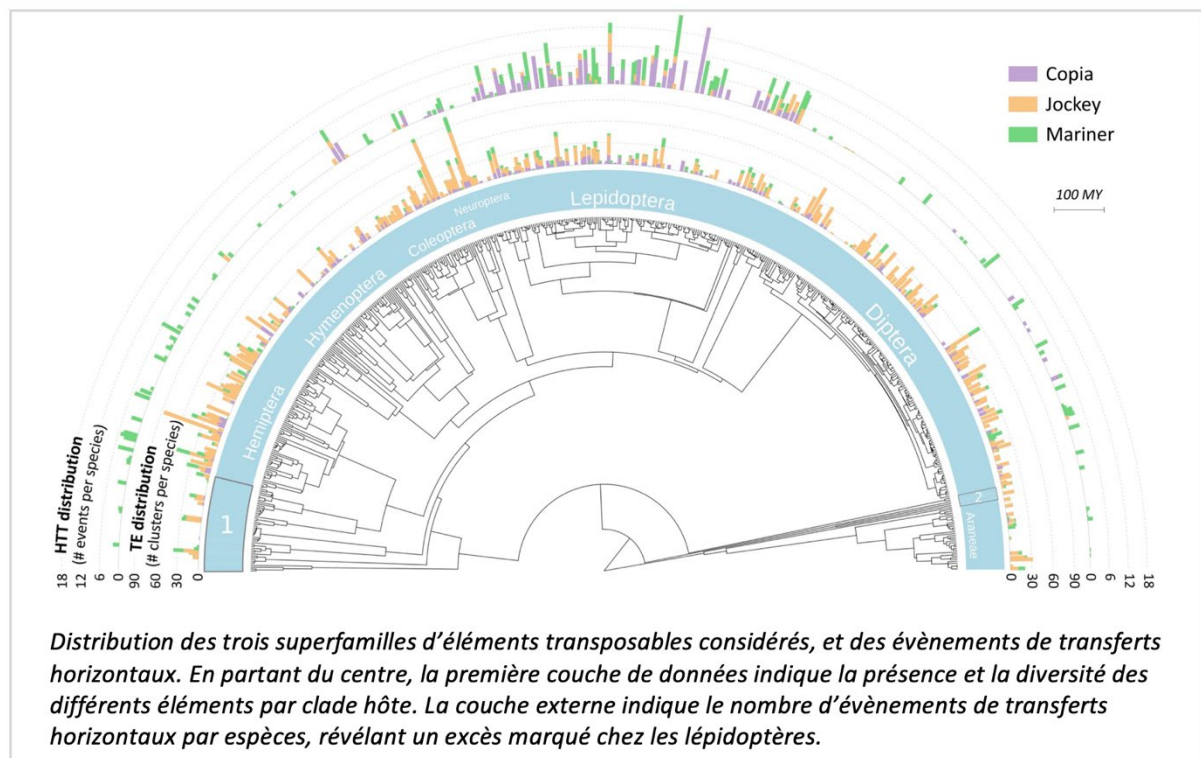
¹⁵ Mais notons que cette règle n'est pas absolue, puisque les éléments SINEs transposent de manière non autonome, en tant que parasites d'éléments LINEs.

coauteurs d'une analyse publiée deux ans avant la nôtre, qui visait à détecter les transferts horizontaux d'éléments transposables à partir des bases de données génomiques (Peccoud *et al.*, 2017). Leur méthode a largement inspiré la nôtre. Elle impliquait essentiellement deux étapes : premièrement, pour chaque paire d'espèces, établir une distribution des distances génétiques sous l'hypothèse nulle d'une transmission strictement verticale, à partir des divergences synonymes de gènes de référence dits « gènes BUSCO » (*Benchmarking Universal Single Copy Orthologs*) présents en copie unique dans la plupart des génomes, et pour lesquels la possibilité d'une transmission horizontale est à priori exclue ; deuxièmement, comparer à cette distribution les divergences synonymes entre éléments transposables des deux espèces, pour identifier des séquences anormalement similaires. Notre approche n'étant pas fondée sur des génomes complets, mais sur le séquençage de superfamilles ciblées, amplifiées par PCR, il nous a fallu adapter ce principe, en construisant une phylogénie comprenant à la fois nos espèces et celles dont les génomes complets étaient présents dans des bases de données. Il devenait alors possible de définir des distributions de référence en comparant, non pas exactement les gènes BUSCO de nos espèces, mais ceux de leurs plus proches parentes dont les génomes complets étaient disponibles.

Au commencement de notre projet, et plus encore au moment de sa finalisation, la capacité des éléments transposables à gagner de nouvelles espèces par transmission horizontale était déjà bien documentée. Depuis les premières études de cas, comme la célèbre invasion de *Drosophila melanogaster* par « l'élément P », issu de sa cousine *Drosophila willistoni* (Daniels *et al.*, 1990), des méta-analyses et des études de grande échelle fondées sur les bases de données génomiques avaient révélé que les transferts horizontaux constituent finalement des événements fréquents, et vraisemblablement essentiels au maintien à long terme des éléments transposables au sein des génomes (Silva *et al.*, 2004; Schaack *et al.*, 2010; Wallau *et al.*, 2012; Peccoud *et al.*, 2017). Ces travaux révélaient néanmoins une variation importante de la fréquence des transferts horizontaux entre les différentes classes d'éléments décrites plus haut : les transposons à ADN semblent un peu plus sujets à ces événements que les retrotransposons à LTR, et beaucoup plus que les LINEs. Comme l'indique la figure ci-dessous, nos résultats sont venus confirmer cette tendance. Sur les 332 transferts horizontaux inférés dans nos analyses, 52% impliquent des transposons à ADN (Mariner), 37% concernent des retrotransposons à LTR (Copia), et 10% seulement impliquent des éléments de type LINE (Jockey). Notons que les éléments Jockey sont pourtant de loin les plus diversifiés, puisqu'ils représentent 77% des « familles » identifiées (des groupes d'éléments très similaires) contre seulement 9% et 14% pour Copia et Mariner. Ainsi, rapportés au nombre de familles, les taux de transfert de ces différents types d'éléments sont encore plus contrastés, avec 0.01 événement par famille pour Jockey, 20 fois plus pour Copia, et 40 fois plus pour Mariner.

Au-delà de cette comparaison entre différentes classes d'éléments, notre étude visait essentiellement à comparer les taux de transfert horizontaux entre clades hôtes. Une difficulté inhérente à ce type d'approche comparative est la possibilité de biais liés à la « structure des données », et en premier lieu à l'abondance des différents taxons, qui influencera évidemment

la distribution observée des événements de transferts horizontaux. Pour pallier cette difficulté, nous avons pour cette analyse comparé nos observations à 1000 jeux de données simulées sous l'hypothèse nulle d'un taux homogène de transfert horizontal, obtenues en distribuant de manière aléatoire les 332 événements observés. Cette comparaison révèle des taux de transferts hétérogènes, en particulier du fait d'un taxon montrant un excès marqué de transferts horizontaux, quelle que soit la classe d'éléments considérés : les lépidoptères, les papillons au sens large. Ainsi, dans la superfamille Copia, 219 événements impliquent des lépidoptères, alors que les simulations en prédisent en moyenne 90 (et entre 75 et 115 dans 95% des simulations). De même, dans la superfamille Jockey, 56 événements sont observés chez les lépidoptères, contre un attendu aléatoire de 13.7 en moyenne (entre 11.6 et 14.2 dans 95% des simulations), et 188 dans la superfamille Mariner, pour un attendu aléatoire de 131.6 événements (entre 117.5 et 149.7 dans 95% des simulations).



Pourquoi un tel excès de transferts horizontaux chez les lépidoptères ? Une des explications envisagées repose sur l'hypothèse d'une probabilité de transferts plus élevée entre espèces proches, documenté par des travaux précédents chez les insectes (Peccoud *et al.*, 2017), et bien soutenue chez les bactéries (Popa & Dagan, 2011) : les lépidoptères pourraient être plus souvent sujet aux transferts horizontaux du fait d'une plus grande densité en espèces proches dans ce clade. Nos données ne semblent pas aller dans ce sens, puisque certains clades, les diptères notamment, montrent des densités en espèces proches comparables à celle des lépidoptères et sont pourtant caractérisés par des taux de transferts horizontaux plutôt bas. Des hypothèses physiologiques sont également envisageables. Les lépidoptères pourraient par exemple réprimer moins efficacement que d'autres la transposition de nouveaux éléments, et

donc l'invasion de leur génome, mais les éléments régulateurs considérés comme majeurs (les petits ARN de la voie « PIWI ») sont pourtant bien fonctionnels dans ce groupe (Lewis *et al.*, 2018). Si aucune de ces hypothèses ne peut être formellement écartée, une autre nous semble néanmoins plus vraisemblable à l'heure actuelle, reposant sur une particularité d'ordre plutôt écologique : une plus grande exposition aux vecteurs. Nous avons à l'esprit deux suspects principaux. En premier lieu, les baculovirus, dont les lépidoptères semblent être de loin les hôtes les plus communs (Herniou *et al.*, 2012; Clem & Passarelli, 2013; Rohrmann, 2013). Leur propension à intégrer des portions génomiques de l'hôte, et en particulier des éléments transposables, est maintenant bien établie (Miller & Miller, 1982; Fraser *et al.*, 1983; Friesen & Nissen, 1990; Jehle *et al.*, 1995; Gilbert *et al.*, 2014, 2016), à tel point que certains avaient prédit sur cette base une haute fréquence de transferts horizontaux chez les lépidoptères (Burt & Trivers, 2006) (page 271). Deuxième suspect envisagé : les parasitoïdes, qui attaquent une grande diversité d'hôtes, mais certains peut-être plus que d'autres. Il n'existe pas à ce jour de données quantitatives sur l'incidence des parasitoïdes dans les différents groupes d'insectes, mais les données du projet Horizon nous indiquent chez les lépidoptères une incidence globale de 30%, qui les place vraisemblablement haut dans le classement. Le mode de vie des parasitoïdes en fait à priori de bons candidats au transfert horizontal, et des échanges génomiques avec les hôtes ont en effet été documentés (Yoshiyama *et al.*, 2001; Schneider & Thomas, 2014; Gasmi *et al.*, 2015). Les virus semblent là encore jouer un rôle clef, mais sous une forme domestiquée, puisque les gènes transférés ont vraisemblablement transité par des polyDNAvirus, ces éléments chimériques mentionnés plus haut : des capsules virales contenant des facteurs de virulence des parasitoïdes sous forme d'acides nucléiques. Les travaux récents de mon collègue Julien Varaldi et de son équipe semblent indiquer que de tels événements de domestication virale se sont répétés à de multiples reprises chez les hyménoptères parasitoïdes. Le projet Horizon, sujet central de la prochaine section, sera l'occasion d'explorer ces hypothèses.

III. Futur

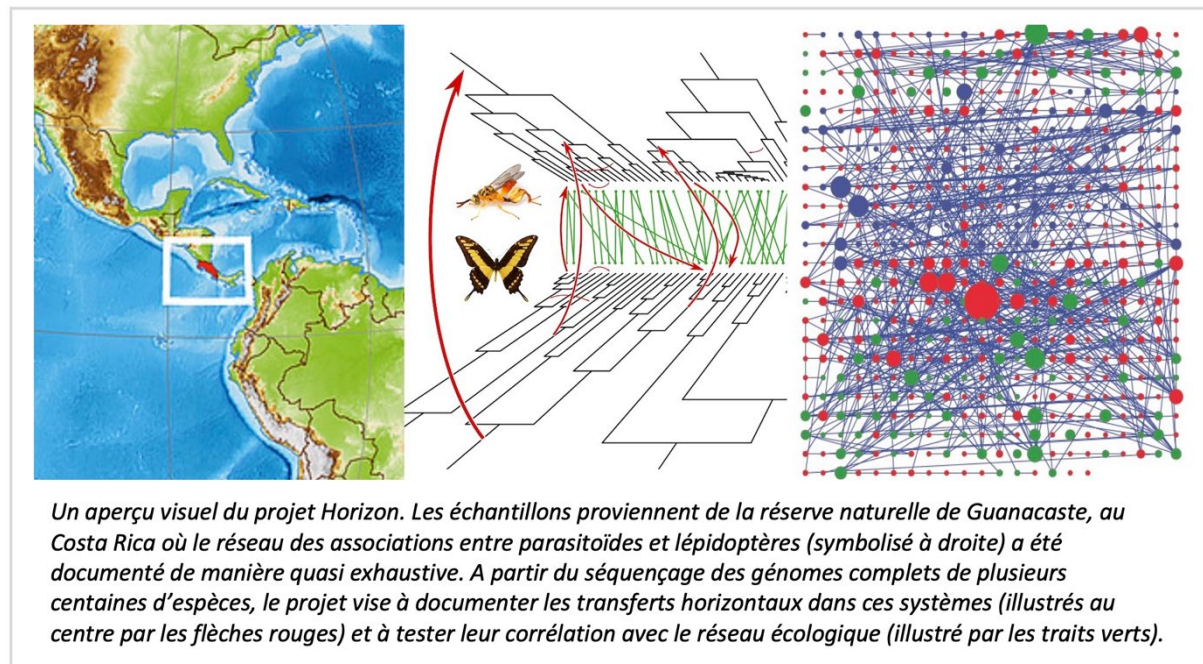
Reste le futur. Prédicible dans une certaine mesure, puisqu'ancré bien sûr dans les projets en cours, commencés depuis une ou quelques années. Mais nécessairement aussi incertain. Je rédigeais l'essentiel de ce qui a précédé au début de l'année 2020, quand une certaine crise sanitaire est venue couper mon élan. Deux ans plus tard, l'incertitude est devenue une habitude. Quelques semaines encore et l'épidémie de Covid ne tient plus le haut de l'affiche des actualités inquiétantes. Qui sait quel en sera le contenu quand vous lirez ces lignes... ? Ce petit sentiment de dérisoire, déjà évoqué, est plus menaçant que jamais. Deux voies sont alors envisageables : en prendre toute la mesure et s'engager dans la résistance contre les virus, les armées menaçantes, le cancer, les post-vérités, et les désastres écologiques, politiques, économiques et sociaux à venir ; ou en prendre toute la mesure et lui opposer le besoin légitime et vital de joie quotidienne, à trouver par exemple dans l'émulation intellectuelle collective et dans la dimension poétique et inutile de la science. J'opte, temporairement au moins, pour la seconde.

1. Le projet Horizon : « Patrons et processus du transfert horizontal d'ADN : une exploration approfondie de la voie hôtes-parasitoïdes »

1.1. Contexte

J'ai déjà évoqué le projet Horizon à plusieurs reprises, et décrit sa genèse. La figure ci-dessous en rappelle les grandes lignes. Je m'attacherai ici à préciser ses objectifs, les approches employées et à présenter nos résultats préliminaires, issus en grande partie du travail de Samuel Barreto. Ce projet vise essentiellement à tester l'hypothèse selon laquelle les parasitoïdes pourraient faciliter le transfert horizontal d'ADN entre insectes. Plusieurs arguments viennent appuyer cette hypothèse. Le premier repose simplement sur la proximité physique et durable qu'implique ce mode de vie : pour la plupart, les parasitoïdes se développent intégralement à l'intérieur de leur hôte, et se trouvent donc potentiellement exposés à son ADN. Dans une moindre mesure, la réciproque vaut également puisque les hôtes peuvent occasionnellement survivre aux parasitoïdes, c'est-à-dire poursuivre leur développement en étant exposés à une source d'ADN exogène. Un autre argument est l'existence d'études de cas qui permettent d'établir la possibilité de tels transferts horizontaux (Gasmi *et al.*, 2015) sans toutefois nous informer quant à leur importance quantitative. Enfin, l'existence d'un phénomène de transgénération naturelle chez de nombreux parasitoïdes offre un mécanisme potentiel. En effet, comme évoqué plus haut, les polyDNAvirus, présents chez hyménoptères Braconidae et Ichneumonidae, sont des entités chimériques, des capsides d'origine virale enfermant des molécules d'ADN circulaires issues du génome du parasitoïde (Herniou *et al.*, 2013). Ces « cercles d'ADN » sont injectés dans l'hôte au moment de l'oviposition, et viennent s'intégrer à son génome puis

s'exprimer pour produire des « facteurs de virulence », c'est-à-dire des protéines inhibitrices du système immunitaire. Les cercles d'ADN sont initialement produits par amplification génomique de portions particulières du génome du parasitoïde, nommées « segments proviraux ». En principe, tout gène présent au sein de ces segments pourrait donc se voir intégré au génome de l'hôte, et donner potentiellement lieu à un transfert horizontal si l'hôte survit au parasitoïde, et si l'intégration a lieu dans la lignée germinale.



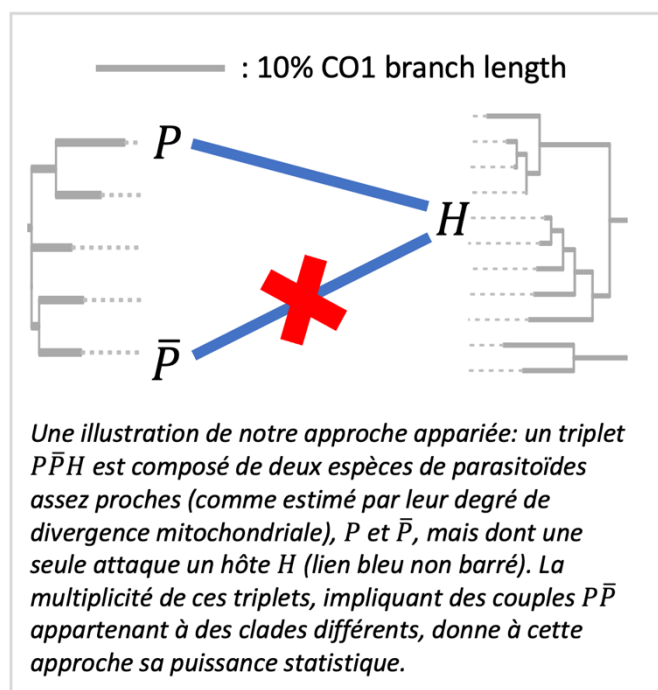
1.2. Échantillonnage

Le large panel d'espèces de lépidoptères et des parasitoïdes associés collectées par Daniel Janzen et ses collaborateurs dans « l'Area de Conservacion de Guanacaste » (ACG) (Janzen *et al.*, 2009) nous offrent un bon système pour en savoir plus sur la contribution de ce mode de vie au transfert horizontal. De par sa dimension, il constitue une occasion de déterminer si les cas déjà documentés représentent des exceptions ou au contraire la partie émergée d'un iceberg. Plus précisément, nous pourrions avec un tel système estimer *dans quelle mesure* cette connexion écologique particulière contribue aux transferts horizontaux, qui pourraient évidemment emprunter également d'autres voies écologiques (comme le partage d'un habitat et donc une exposition commune à d'autres vecteurs tels que des virus libres ; suivez mon regard vers les Baculovirus, déjà évoqués). C'est précisément cette question qui a guidé la logique du choix des espèces à considérer dans le cadre du projet Horizon ; car il a bien fallu choisir : même si la productivité des méthodes de séquençage a très largement augmenté ces dernières décennies, nous ne sommes raisonnablement pas en mesure de séquencer les génomes complets des quelques 5000 espèces répertoriées dans l'ACG. Nous avons estimé nos capacités de séquençage et d'analyse à environ 500 génomes complets. Souhaitant par ailleurs séquencer deux spécimens par espèce, afin de minimiser les risques de confondre contaminations (naturelles

ou expérimentales) et transferts horizontaux, nous devons concentrer notre analyse sur environ 250 espèces.

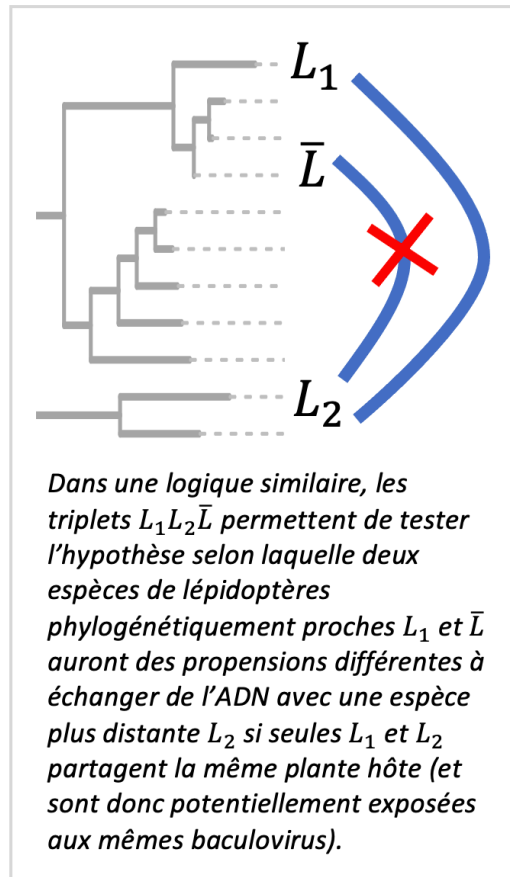
Avec cet effectif en tête, il s'agissait de sélectionner un sous ensemble d'espèces dans l'objectif de répondre avec la meilleure puissance statistique possible à la question mentionnée plus haut, celle d'un éventuel excès de transfert horizontal entre espèces hôtes et parasitoïdes connectées. Cette sélection s'est fondée sur une approche « appariée », mentionnée plus haut à propos de la thèse de Marie Cariou (Cariou *et al.*, 2017), qui visaient également à inférer des relations causales entre différents traits / phénomènes dans un large ensemble phylogénétique. Comme exposé par Joseph Felsenstein (1985) ce genre de questions se heurte au problème de l'inertie phylogénétique, ou en d'autres termes, au problème de la non indépendance entre les observations due à leur apparentement, qui peut engendrer des corrélations entre variables pourtant causalement indépendantes, ou masquer au contraire une relation causale du fait de covariations avec d'autres variables non considérées. Une solution à ce problème repose sur la possibilité de multiplier les comparaisons appariées, c'est-à-dire les clades au sein desquels les variables d'intérêt ont changé de valeurs, afin de tester non si les *valeurs* des variables sont corrélées, mais si les *changements* de leurs valeurs sont corrélés. Dans notre cas particulier, le problème et sa solution peuvent se résumer ainsi :

- On cherche à déterminer si les transferts horizontaux sont plus fréquents entre des hôtes et leurs parasitoïdes qu'entre des hôtes et des parasitoïdes NON connectés
- Mais une comparaison globale entre ces deux catégories serait fragilisée par deux problèmes : premièrement, le risque de détecter un effet significatif mais non significatif, car simplement lié à l'inertie phylogénétique des traits considérés ; et deuxièmement, une puissance limitée par le fait que d'autres variables, importantes mais non considérées, pourraient varier dans la phylogénie et masquer l'effet étudié.
- La solution de l'approche appariée (illustrée dans la figure ci-contre) est la suivante : multiplier les clades comprenant (1) une espèce parasitoïde P connue pour attaquer une espèce hôte H et (2) une autre espèce parasitoïde, $\bar{P}$ assez proche de P , mais connue pour *ne pas* attaquer l'espèce hôte H . Un tel clade offre la possibilité de mesurer si, dans un cas particulier, le nombre de transferts horizontaux est, comme attendu, supérieur entre P et H qu'entre $\bar{P}$ et H . Cette observation unique a peu d'intérêt en elle-même, mais la possibilité



de poser cette question à de multiples reprises dans différents clades donne à cette approche une grande puissance statistique. Notons que de manière symétrique, on peut définir des triplets comprenant une espèce H attaquée par un parasitoïde P et une espèce $\bar{H}$, proche de H mais *non* attaquée par P .

- Deux petites couches de complexité viennent s'ajouter au problème, liées à notre souhait de tester deux autres hypothèses avec le même jeu de données. La première est celle d'un effet du partage de l'habitat sur le taux de transferts horizontaux. Il se trouve en effet que les plantes hôtes sont connues dans ce système pour de nombreux spécimens de lépidoptères (qui sont, pour rappel, des chenilles, et donc des folivores). Ce partage d'habitat les expose aux mêmes baculovirus, c'est-à-dire aux mêmes vecteurs potentiels. Là encore, des « triplets d'espèces » pourraient permettre d'aborder cette question dans une approche appariée : une espèce L_1 (Lépidoptère 1) partageant une plante hôte avec une autre espèce L_2 (assez distante), et proche d'une espèce $\bar{L}$ ne partageant *pas* de plante hôte avec L_2 (cf. la figure ci-contre). L'hypothèse prédit plus de transferts entre L_1 et L_2 qu'entre $\bar{L}$ et L_2 . Enfin une autre hypothèse est celle d'un



effet du degré de spécialisation des parasitoïdes sur leur propension à transmettre ou recevoir de l'ADN : une plus grande diversité d'hôtes pourrait mener à des transferts plus fréquents. Des paires d'espèces proches, P_g et P_s , l'une généraliste et l'autre spécialiste, pourraient permettre d'aborder cette question par une approche appariée.

C'est à l'issue de longues et stimulantes discussions avec Damien de Vienne, puis avec Samuel Barreto, que nous avons pu clarifier la logique résumée ci-dessus, et l'utiliser pour implémenter un échantillonnage qui viserait à maximiser le nombre de « triplets $P\bar{P}H$ et $H\bar{H}P$ », mais également de « triplets $L_1L_2\bar{L}$ » et de « paires P_gP_s ». L'implémentation a par ailleurs bénéficié de la contribution de Laurent Jacob, statisticien au sein de LBBE, qui m'a donné de précieux conseils en matière « d'optimisation ». Car j'ai pu découvrir que la question « quel échantillon de 250 espèces permettrait de maximiser la puissance de ces différents tests ? » est un vrai problème d'optimisation : le nombre de combinaisons est tellement immense qu'on ne peut l'explorer entièrement ; il s'agit donc de l'explorer intelligemment, pour s'approcher d'une solution optimale, sans nécessairement atteindre la solution optimale. Nous avons donc développé

un algorithme « glouton », c'est-à-dire explorant des solutions à partir de « graines » de quelques espèces (quelques triplets en fait, tels que définis plus haut) choisies aléatoirement et auxquelles sont ajoutées de nouvelles espèces pour se rapprocher d'une solution optimale. Si je décris ces détails, c'est à la fois parce qu'ils ont nécessité un investissement important, et parce qu'ils ont été une nouvelle occasion de constater combien les développements méthodologiques peuvent être en eux-mêmes stimulants, surtout s'ils impliquent des échanges, des partages de compétences. Ce travail d'optimisation s'est révélé véritablement ludique, même s'il a également comporté ses moments de découragement, quand la solution semblait toute proche, mais toujours inaccessible pour telle ou telle raison, essentiellement technique. Nous faisons face alors à un dilemme finalement très fréquent dans nos activités : faut-il passer plus de temps et d'énergie à améliorer une approche, ou de façon plus pragmatique et légèrement frustrante, faire « avec ce qu'on a », avancer, passer à l'étape suivante, en gardant en tête l'objectif initial, qui n'est précisément pas celui d'un développement méthodologique... ? Sans me sentir excessivement perfectionniste, je reconnais un petit penchant naturel pour la première option, et je vois là un sujet de vigilance... Mais nous avons su nous arrêter à un certain point, avec un choix d'espèces se résumant à ces quelques chiffres et figures. Commençons par décrire la diversité de l'échantillon initialement disponible :

- Côté parasitoïde : 46 366 spécimens, dont 76% sont effectivement associés à une espèce hôte, et formant 2 735 espèces ; 2 019 d'entre elles comprennent au moins deux spécimens, réparties taxonomiquement en trois familles : au sein de l'ordre des hyménoptères, 1 137 espèces de la famille des Braconidae, et 609 espèces d'Ichneumonidae ; et au sein de l'ordre des diptères, 989 espèces de la famille des Tachinidae.
- Côté hôtes : 115 591 spécimens d'espèces connues pour être attaquées par au moins une espèce de parasitoïdes ; tous des Lépidoptères, et formant 2 222 espèces, dont 2 133 comprennent au moins deux spécimens. Par ailleurs, la plante hôte (sur laquelle la chenille a été collectée) est connue pour 26 031 spécimens, formant 845 espèces.

En limitant l'analyse aux espèces comprenant au moins deux spécimens, les arbres phylogénétiques des hôtes et des parasitoïdes (rudimentaires, car fondés sur la seule séquence mitochondriale CO1) ont été chacun divisés en 100 clades, le plus comparables possibles en termes de nombre d'espèces (ci-dessous dénommés *Clades*₁₀₀). Nous obtenons ainsi des clades comprenant en moyenne une quinzaine d'espèces. Notre « algorithme glouton » visait à maximiser (1) le nombre total de « triplets $P\bar{P}H$ et $H\bar{H}P$ » indépendants (c'est-à-dire appartenant à des *Clades*₁₀₀ distincts), destinés à tester l'hypothèse centrale du projet, (2) le nombre de triplets $L_1L_2\bar{L}$, destinés à estimer l'effet du partage de la plante hôte et (3) le nombre de paires P_gP_s ,

comprenant un parasitoïde généraliste et un spécialiste¹⁶. Les tableaux ci-dessous résument les propriétés de l'échantillon sélectionné, de qualité maximale parmi 1 000 échantillons proposés par l'algorithme.

Catégorie	Hypothèse correspondante	Effectif
Triplets $P\bar{P}H$	Effet de la connexion hôte-parasitoïde sur la fréquence des transferts horizontaux	48
Triplets $H\bar{H}P$		42
Triplets $L_1L_2\bar{L}$	Effet du partage de la plante hôte sur la fréquence des transferts horizontaux	35
Paires P_gP_s	Effet du degré de spécialisation des parasitoïdes sur leur contribution aux transferts horizontaux	19

Effectifs des différentes catégories de « triplets et paires », qui nous permettront de tester les hypothèses centrales du projet.

Parasitoïdes		Hôtes	
(Ordre, familles et sous-familles)		(Ordre et familles)	
Diptera	39	Lepidoptera	139
Tachinidae	39	Attevidae	1
Dexiinae	2	Choreutidae	1
Exoristinae	27	Crambidae	22
Tachininae	10	Depressariidae	22
Hymenoptera	61	Erebidae	9
Braconidae	44	Gelechiidae	7
Agathidinae	5	Geometridae	1
Euphorinae	4	Hesperiidae	33
Macrocentrinae	1	Limacodidae	4
Microgastrinae	30	Megalopygidae	2
Orgilinae	2	Mimallonidae	1
Rogadinae	2	Noctuidae	6
Ichneumonidae	17	Nymphalidae	9
Banchinae	1	Papilionidae	1
Campopleginae	4	Pyrilidae	2
Cremastinae	2	Riodinidae	3
Ichneumoninae	2	Saturniidae	4
Mesochorinae	2	Sphingidae	6
Metopiinae	3	Tortricidae	4
NA	1	Zygaenidae	1
Ophioninae	2		

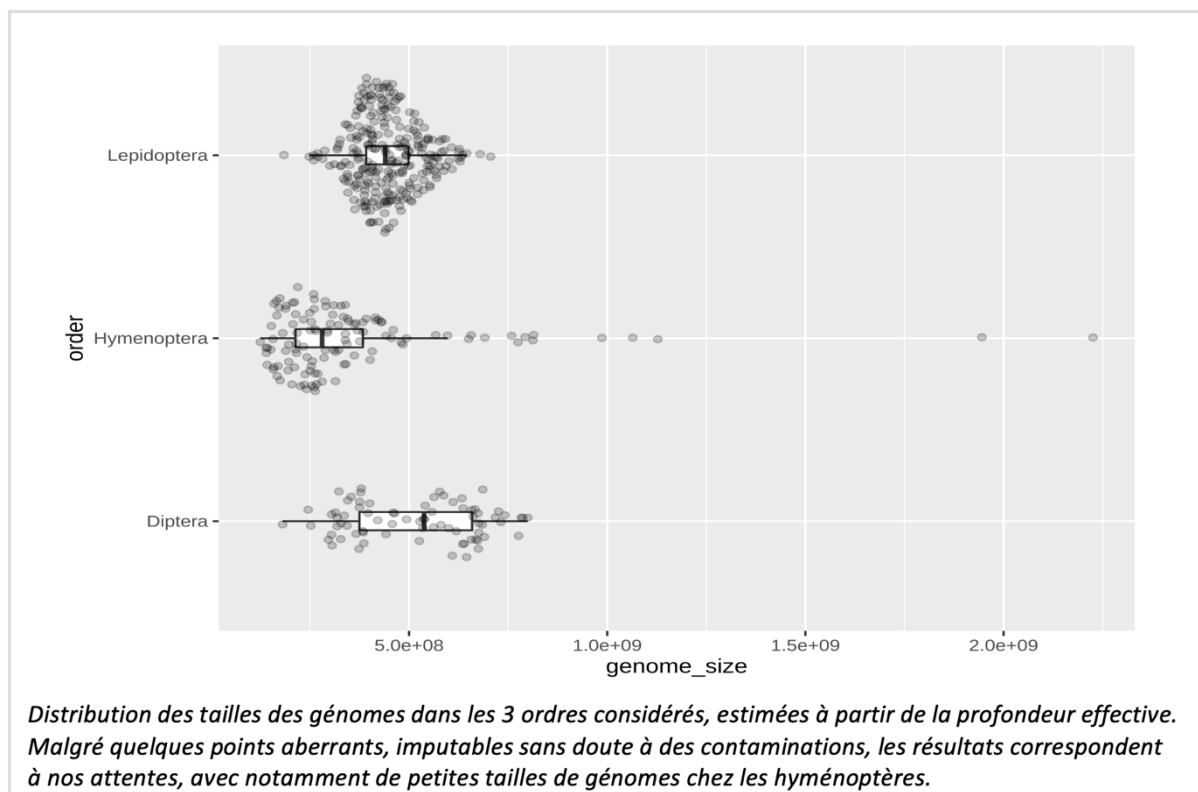
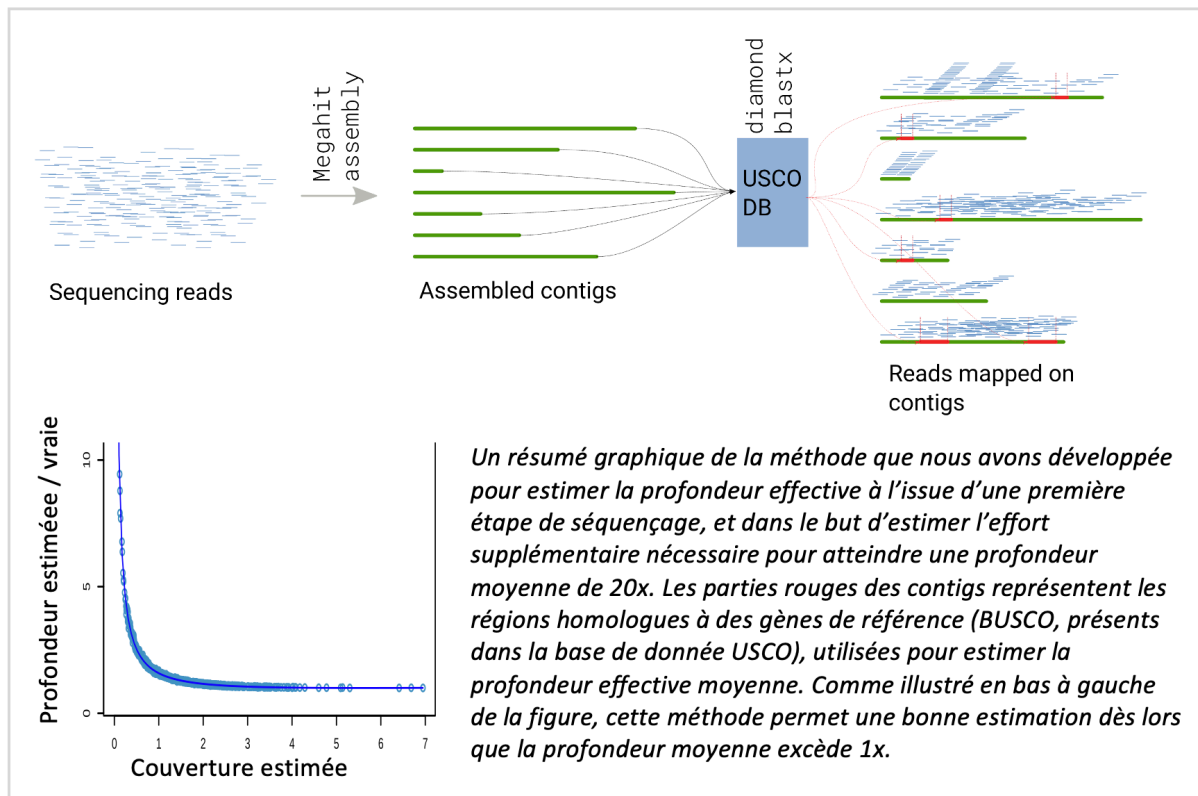
Diversité taxonomique des espèces séquencées (en nombre d'espèces par clade)

¹⁶ Techniquement, nous avons défini un indice de spécialisation et considéré respectivement comme spécialistes et généralistes des espèces appartenant aux quartiles supérieurs et inférieurs de cet indice. L'indice de spécialisation est défini comme la probabilité qu'un parasitoïde attaque le même hôte lors de deux attaques successives, soit $1 - \sum p_i^2$, où les p_i sont les fréquences d'observation de cette espèce sur ses différents hôtes. Cet indice tient compte à la fois du nombre d'hôtes et de la régularité des probabilités d'attaques. Il n'est mesuré que pour les espèces de parasitoïdes observées sur au moins 10 spécimens hôtes.

1.3. Séquençage et assemblage

Les génomes de deux représentants de chacune de ces 239 espèces ont été séquencés sur une plateforme Illumina, en « *paired-end 2 x 250 paires de bases* ». Les tailles des génomes étant initialement inconnues, nous avons procédé en deux étapes pour obtenir au final une profondeur effective de séquençage de l'ordre de 20x¹⁷. Dans un premier temps, nous avons effectué un séquençage à « basse profondeur », de l'ordre de 5x en supposant une taille de génome de 500Mb, c'est-à-dire en visant un total de 2.5Gb par échantillon (5x500Mb). À partir de ces données, Samuel a procédé à un premier assemblage, puis à un mapping des reads sur ces assemblages, afin d'estimer la profondeur effectivement obtenue, en mesurant la profondeur moyenne observée sur des gènes attendus en copie unique dans ces génomes (les gènes BUSCO déjà mentionnés). Ayant estimé la profondeur effective, une simple règle de trois devrait alors nous permettre d'estimer le nouvel effort de séquençage à fournir, pour chaque échantillon, pour atteindre une profondeur finale de l'ordre de 20x. Notons un problème possible avec cette approche : une estimation non biaisée de la profondeur devrait tenir compte des gènes BUSCO non séquencés, pour lesquelles la profondeur est de 0 ; en d'autres termes, mesurer la profondeur effective sur les seules régions séquencées devrait mener à une surestimation, et ce d'autant plus que la profondeur est faible (c'est-à-dire, d'autant plus que les régions non séquencées représentent une part importante du génome). Pour évaluer l'importance de ce problème, nous avons comparé par simulation, sur des génomes de référence, la profondeur vraie et la profondeur qui serait estimée en négligeant les régions non séquencées, et constaté que l'erreur est négligeable dès lors que la profondeur dépasse 2x. Notons enfin que cette méthode permet incidemment d'estimer les tailles des génomes, en rapportant la profondeur effective à la quantité totale de données (par exemple, une profondeur effective de 5x obtenue avec 2.5Gb de données indique une taille de génome de 500Mb). Les figures ci-dessous représentent un résumé graphique de l'approche et les tailles des génomes estimées.

¹⁷ Le terme de « profondeur » est utilisé ici pour désigner le nombre de reads moyen par position génomique. Il est parfois confondu avec celui de « couverture » que je tends plutôt à définir comme la proportion d'un génome effectivement séquencée.



À l'issue du séquençage de plus grande profondeur, Samuel a procédé à l'assemblage des génomes de chaque spécimen, puis évalué la qualité des données obtenues en estimant la proportion des gènes BUSCO séquencés, qui représente une bonne indication de la proportion des

génomomes effectivement assemblée. Dans les cas où un spécimen montrait un score anormalement bas (<80% de gènes BUSCO), nous avons procédé au séquençage d'un troisième spécimen, puis conservé les deux meilleurs génomes dans la suite de l'analyse. De manière à maximiser leur qualité, nous avons par la suite combiné les assemblages des deux spécimens de chaque espèce, par des méthodes dites de « réconciliation » d'assemblage. Au moment où je rédige ce manuscrit, cette étape vient d'être achevée. Nous avons donc maintenant à notre disposition un assemblage de référence pour chaque espèce. En mappant à nouveaux les reads de chaque spécimen sur cet assemblage, nous allons pouvoir préciser le degré de confiance associé à chaque position génomique : seules les régions séquencées dans les deux spécimens seront considérées lors de la recherche des événements de transferts horizontaux. En nous fournissant une mesure de la profondeur de séquençage par position, les résultats de cette étape mapping devraient également nous permettre d'assigner les contigs aux différents compartiments génomiques (génomomes nucléaires, mitochondriaux, et autres génomes symbiotiques). Les paragraphes suivants résument les principales questions qui seront abordées à partir de ces données.

1.4. Quelle contribution des associations hôte-parasitoïde au transfert horizontal ?

Deux approches évoquées plus haut seront employées pour détecter des événements de transfert horizontal : la recherche de distances génétiques anormalement basses, et la reconstruction cophylogénétique. La première est plus simple à mettre en œuvre mais ne permet de détecter que des transferts récents ; ou plus exactement (beaucoup) plus récents que l'âge de la divergence entre les espèces donneuse et receveuse. La seconde est potentiellement plus puissante et plus générale, mais notons que sa sensibilité reste limitée par l'échantillonnage. En effet, les incongruences topologiques entre les phylogénies de gènes et d'espèces (qui constituent le signal à partir duquel ces méthodes infèrent des transferts horizontaux) ne peuvent apparaître que si des branches internes au clade délimité par les espèces donneuse et receveuse sont intégrées à l'analyse. De façon générale, la détection de transferts horizontaux entre espèces proches reste donc évidemment difficile, quelle que soit la méthode envisagée.

Mais cette limitation n'en est pas une pour aborder la « Question N°1 » du projet, puisqu'il s'agit de détecter des transferts horizontaux entre hôtes et parasitoïdes, dont la divergence est de l'ordre de 200 millions d'années, c'est-à-dire suffisamment grande pour que les événements de transferts récents soient détectés sans ambiguïté. Par ailleurs, le fait que cette question soit abordée spécifiquement au sein de paires d'espèces prédéfinies rend l'analyse assez accessible d'un point de vue computationnel. Notamment, la première étape, qui consiste à rechercher des régions génomiques homologues entre les hôtes et les parasitoïdes, peut être effectuée sur l'ensemble du génome (là où nous devons vraisemblablement nous limiter aux séquences codantes quand il s'agira de décrire les transferts horizontaux de manière plus exhaustive, c'est-à-dire dans toutes les paires d'espèces possibles).

À ce jour, nous avons pu préciser la méthodologie sur quelques cas particuliers, mais l'analyse n'a pas été menée à grande échelle. En bref, nous recherchons au sein des triplets $P\bar{P}H$ à comptabiliser dans un premier temps les transferts horizontaux entre P et H , c'est-à-dire les régions génomiques présentant le patron suivant : une ressemblance très forte (un degré d'identité supérieur à 95% sur un alignement d'au moins 200 nucléotides) entre P et H (témoignant potentiellement d'un transfert horizontal récent), mais ni entre P et $\bar{P}$, ni entre $\bar{P}$ et H (puisque de telles ressemblances témoigneraient d'une grande conservation par transmission verticale depuis l'ancêtre commun de P et $\bar{P}$, ou de transferts récents et non spécifiques au couple PH). Un raisonnement similaire peut être tenu pour analyser les triplets $H\bar{H}P$. Selon notre hypothèse, les triplets montrant un excès de transferts récents entre P et H (plutôt qu'entre $\bar{P}$ et H ou entre P et $\bar{H}$) seront majoritaires. Nous avons bon espoir d'obtenir une réponse dans les prochaines semaines...

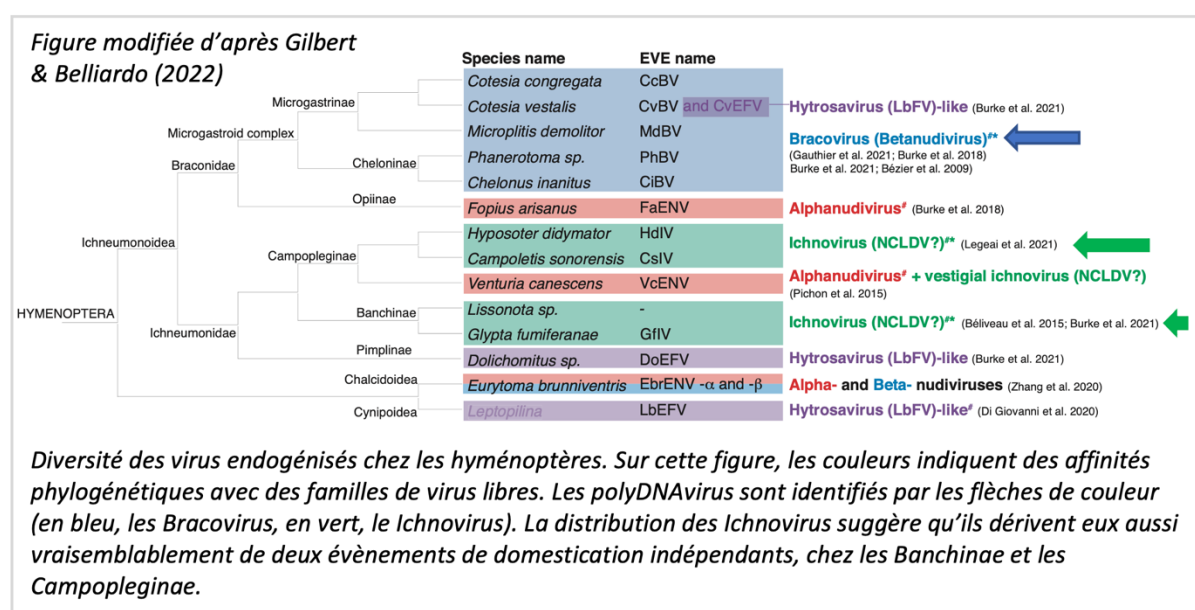
1.5. Transfert horizontal et partage d'habitat

Selon une logique similaire, nous chercherons à déterminer si les lépidoptères qui partagent une même plante hôte ont aussi tendance à partager plus de fragments génomiques par transmission horizontale. Là-encore, il s'agit d'une recherche ciblée, c'est-à-dire limitée à des paires d'espèces prédéfinies (au sein des triplets $L_1L_2\bar{L}$), ce qui nous permettra d'intégrer l'ensemble des régions génomiques. Notons que la détection des transferts horizontaux entre L_1 et L_2 , ou entre $\bar{L}$ et L_2 peut être fragilisée par le fait qu'il s'agit d'espèces phylogénétiquement plus proches que dans le cas d'une recherche de transferts entre les parasitoïdes et les hôtes. Mais ce problème reste d'importance limitée, pour deux raisons. Premièrement, le choix des espèces a été tel que l'espèce L_2 est extérieure au *Clade*₁₀₀ comportant L_1 et $\bar{L}$, si bien que la distance phylogénétique qui les sépare reste importante (de l'ordre de 15% au moins au niveau mitochondrial). Deuxièmement, il s'agit ici encore de limiter l'analyse aux transferts très récents, puisque nous cherchons à les expliquer en référence à des relations écologiques actuelles (et non des relations écologiques anciennes, que nous ne connaissons pas). Pour ces raisons, nous pouvons espérer que la similitude recherchée (>95% d'identité au niveau nucléique) restera très supérieure à la similitude moyenne le long des génomes des espèces en question.

Si nos données viennent effectivement suggérer une relation entre le partage d'une plante hôte et le taux de partage d'ADN par transmission horizontale, il s'agira de considérer la diversité des explications possibles, au-delà de la seule hypothèse des baculovirus. Pour aller plus loin, nous pourrions envisager des analyses ciblées et *in natura* de certains systèmes, qui viseraient à capturer la diversité des baculovirus, et possiblement leur contenu en ADN étranger, à l'instar de cette étude précédemment mentionnée de Gilbert et al. (2014).

1.6. Diversité et stabilité évolutive des polyDNAVirus

J'ai surtout évoqué les polyDNAVirus comme possibles vecteurs de transferts horizontaux entre hôtes et parasitoïdes, mais ils constituent en eux-mêmes des éléments chimériques fascinants, que le projet Horizon nous permettra de mieux connaître, notamment à travers la diversité des espèces étudiées. À ce jour, des polyDNAVirus ont été décrits dans deux groupes d'hyménoptères parasitoïdes : les Braconidae (et plus précisément le complexe des Migrogastroïdes) et les Ichneumonidae, hébergeant respectivement les « bracovirus » et les « ichnovirus » (Herniou *et al.*, 2013; Burke, 2019; Gauthier *et al.*, 2021). La figure ci-dessous, modifiée d'après Gilbert & Belliardo (2022) résume leur distribution taxonomique, aux côtés de celles d'autres éléments viraux endogénisés chez les hyménoptères, qui constituent potentiellement d'autres cas de « domestication ». De façon très surprenante, les ressemblances structurales entre bracovirus et ichnovirus, qui justifient leur désignation commune de polyDNAVirus, ne constituent apparemment pas des homologies mais des convergences. En effet, les séquences d'origine virale (qui donnent lieu à la production des protéines de la capsid) n'indiquent pas une origine commune, ce qui suggère deux événements indépendants de domestication.



Le cas des bracovirus est essentiellement documenté chez deux espèces modèles, *Microplitis demolitor* et *Cotesia congregata*, qui divergent depuis environ 50 millions d'années. L'organisation génomique des bracovirus est remarquablement conservée dans ces deux systèmes. On trouve d'une part les mêmes gènes d'origine virale, qui peuvent se trouver dispersés à de multiples loci, et d'autre part des « segments proviraux », comprenant les gènes d'origine non virale, codant pour des facteurs de virulence, qui se trouveront amplifiés puis empaquetés sous forme de « cercles d'ADN » dans les particules virales. La position de ces segments et leur organisation générale est demeurée quasi inchangée au cours des derniers 50 millions d'années, de même que les motifs répétés (dits « DRJs » pour *Direct Repeat Junctions*) qui flanquent les segments proviraux et permettront leur amplification génomique et leur circularisation. Une

telle conservation est une bonne nouvelle pour le projet Horizon : elle suggère que nous pourrions rechercher ces motifs DRJs et ces gènes de virulence à partir des deux cas déjà bien décrits, et ainsi tester l'hypothèse d'un maintien strict (ou non) de ces éléments à plus grande échelle phylogénétique, puisque notre échantillon comprend 30 espèces de Microgastrinae.

Ce principe a précisément fait l'objet, pendant le premier semestre 2021, du stage de Fabien Sassolas, étudiant en Master 2 de bioinformatique. Fabien a cherché à mettre au point une méthode qui permettrait une détection *de novo* des segments proviraux de bracovirus. À partir d'alignements multiples des DRJs des deux espèces modèles, il a pu définir un profil de ces éléments, permettant une détection relativement précise et sensible des DRJs déjà connus dans ces deux espèces (en termes de précision : au moins 70% des éléments détectés font effectivement partie d'un segment proviral attendu ; et en termes de sensibilité : au moins 96% des segments attendus sont effectivement détectés). Avec une logique similaire, Fabien a pu montrer qu'à partir des gènes de virulence de *Cotesia congregata* (c'est-à-dire des gènes présents dans ses segments proviraux), il est possible de retrouver par Blast les régions génomiques correspondantes dans l'autre espèce, *Microplitis demolitor*. En effet, même si les contenus en gènes des segments sont loin d'être parfaitement conservés, il reste possible d'identifier dans le génome de *Microplitis demolitor* des « îlots » montrant une forte concentration en gènes possiblement homologues à des gènes de virulence de *Cotesia congregata*. Sans surprise, la précision de cette approche augmente avec sa stringence (c'est-à-dire, avec la densité exigée en hits Blast) mais au prix d'une moindre sensibilité. Ainsi, selon les paramètres utilisés (distance maximum entre les hits, nombre de hits, présence de DRJs à proximité), la précision (c'est-à-dire la proportion de vrais segments parmi les segments prédits) varie de 40 à 70% et la sensibilité (la proportion des vrais segments effectivement prédits) varie de 50 à 80%.

À partir de ces résultats prometteurs, Fabien avait pour projet de poursuivre ce travail dans le cadre d'une thèse, et il avait objectivement de bonnes chances d'obtenir une bourse de l'école doctorale, mais... il y a eu un malentendu, un manque de communication, et son dossier, déposé avec trois petites heures de retard, a été jugé non recevable¹⁸... Heureusement pour lui, il a pu être recruté sur un projet de thèse financé dans une autre équipe Lyonnaise. Ironie de l'histoire, il a pris dans ses nouvelles fonctions la suite du travail de Sara Oukkal, qui se trouve actuellement en stage de M2 Bioinformatique dans notre équipe, sur un sujet connexe. Brièvement, Sara aborde la question sous un angle plus général, en recherchant des gènes d'origine virale dans les génomes du projet Horizon, afin de tester l'hypothèse d'une relation entre la domestication de virus et le mode de vie parasitoïde. Son travail porte actuellement sur les diptères de la famille des Tachinidae, chez lesquels la question des domestications virales est encore un champ vierge. À plus long terme, c'est-à-dire, idéalement, dans le cadre d'une thèse, Sara pourra combiner ces différentes approches, et croiser l'étude de la domestication virale avec celle du transfert horizontal (cf. ci-dessous). Ainsi, en complément

¹⁸ Je mets cette fâcheuse aventure sur le compte déjà bien chargé de la pandémie : sur Zoom, il y a des choses évidentes qui ne se disent pas...

de son analyse actuelle des génomes de Tachinidae, Sara envisage de poursuivre la recherche des bracovirus dans les génomes de Braconidae, dans la continuité du travail de Fabien, mais également de rechercher leurs « analogues », les ichnovirus, dans les génomes des 17 espèces d'Ichneumonidae que nous avons séquencés. À terme, ces travaux permettront de préciser le degré de dépendance et de spécificité associé à ces événements de domestication, en documentant leur stabilité à travers la phylogénie.

1.7. PolyDNAVirus et transfert horizontal

En croisant les inférences de transferts horizontaux avec le positionnement des segments proviraux, nous serons en mesure de préciser le rôle joué par les polyDNAVirus dans les transferts horizontaux, et plus précisément, les transferts des parasitoïdes vers leurs hôtes. Pour aborder cette question, il sera pertinent d'étendre l'analyse au-delà des seuls transferts récents. En effet, il ne s'agira plus alors d'évaluer l'influence des relations écologiques actuelles sur les taux de transferts horizontaux, mais plutôt de documenter ces événements de la façon la plus exhaustive possible, dans le but de détecter des cas, possiblement rares et anciens, impliquant des loci positionnés sans équivoque au sein de segments proviraux. La recherche d'événements anciens pourra reposer sur un principe déjà évoqué : la détection de loci montrant une faible distance génétique en comparaison avec des distributions de référence, correspondant à l'hypothèse nulle d'une transmission strictement verticale, et obtenue à partir des gènes BUSCO pour chaque paire d'espèces. Plus précisément, afin de limiter l'effet potentiellement confondant des contraintes sélectives, cette analyse portera sur les divergences synonymes (dS), que nous pourrions estimer par mapping, dans une approche similaire à celle que nous avons utilisée dans le cadre de la thèse de Marie Cariou (Cariou *et al.*, 2017). De façon complémentaire, des méthodes cophylogénétiques seront également employées, notamment le programme ALE déjà mentionné (Szöllősi *et al.*, 2013; Bailly-Bechet *et al.*, 2017) avec l'objectif de préciser la direction des transferts, et leurs positionnements le long des branches des phylogénies d'espèces.

1.8. Autres questions et analyses à venir...

D'autres analyses sont envisagées, dont les méthodologies et le degré de priorité restent à préciser, mais que je souhaite au moins évoquer ici comme de possibles pistes.

- **Histoire évolutive des éléments transposables.** Les éléments transposables étant connus pour leur propension au transfert horizontal (Peccoud *et al.*, 2017; Reiss *et al.*, 2019), ils seront vraisemblablement impliqués dans une grande proportion des cas que nous pourrions documenter. Ces événements seront intégrés aux questions décrites ci-dessus, dans le sens où les éléments génétiques transmis horizontalement pourront être à posteriori reconnus comme des éléments transposables, et comptabilisés comme tels. Mais le jeu de données permettra une annotation plus exhaustive, et à priori, des éléments transposables dans les génomes étudiés, qui

nous permettra de replacer les transferts horizontaux dans un contexte plus général. Ainsi, nous pourrions par exemple chercher à préciser si les éléments transposables peuvent être maintenus à long terme dans les génomes (c'est-à-dire rester actifs au sein d'une même lignée d'hôtes), ou au contraire si la transmission horizontale est un événement fréquent et essentiel de leurs histoires évolutives.

Les éléments génétiques égoïstes sont-ils maintenus par transmission horizontale ? La question qui vient d'être évoquée pourrait être généralisée à d'autres catégories d'éléments génétiques égoïstes. En effet, s'ils sont qualifiés « d'égoïstes », c'est bien que ces éléments induisent la sélection d'une résistance de la part du reste du génome ; dès lors, comment expliquer leur maintien à long terme ? Deux réponses sont envisageables : (1) par résurgence de nouveaux éléments égoïstes à partir d'autres éléments du génome ou (2) par l'acquisition horizontale de nouveaux éléments égoïstes. Mais la réponse est peut-être dans un entre-deux, et dépendra sans doute des éléments considérés... Ainsi par exemple, pour revenir au cas des éléments transposables, les LINEs semblent présenter une plus grande diversité génomique globale que les transposons ADN ou les éléments à LTR, malgré un plus faible taux de transfert horizontal (Reiss *et al.*, 2019). Ce patron reflète vraisemblablement un turnover plus ou moins rapide selon les mécanismes de transpositions, impliquant plus ou moins de conflits, et donc de résistance et de transferts horizontaux (Malik *et al.*, 1999; Burt & Trivers, 2006). Si les annotations fonctionnelles le permettent, nous chercherons à identifier, parmi les éléments transférés horizontalement, les différentes classes d'éléments génétiques égoïstes, telles que les homing endonucléases ou les distorceurs méiotiques.

Intégration de gènes mitochondriaux ? Les gènes mitochondriaux sont abondamment utilisés comme marqueurs taxonomiques ; un des facteurs confondants dans ces approches est la possibilité d'intégration de gènes mitochondriaux dans les génomes nucléaires ; nos données pourraient permettre de préciser la fréquence de ces événements, et donc l'importance de ce facteur confondant.

Domestication et transmission horizontale de *Wolbachia*. Alors que les extraits d'ADN que nous avons utilisés pour le séquençage proviennent d'un tissu où *Wolbachia* n'est pas nécessairement présente (une patte) les données préliminaires indiquent que des contigs comprenant des gènes de *Wolbachia* sont présents dans de nombreux assemblages. Dans la majorité des cas, ils sont sans doute la signature d'une symbiose actuelle, que nous pourrions documenter et éventuellement analyser à large échelle s'il s'avère que la méthode est suffisamment sensible (en d'autres termes, si *Wolbachia* est suffisamment souvent présente dans les pattes). Nous pourrions alors évaluer la fréquence des transferts horizontaux de *Wolbachia* au sein des couples hôtes parasitoïdes, dont la possibilité est connue de longue date (Vavre *et al.*, 1999). Mais il est également possible que ces contigs reflètent des événements d'intégration de gènes de *Wolbachia* dans les génomes hôtes, comme documenté dans plusieurs espèces (Kondo *et al.*, 2002; Nikoh *et al.*, 2008; Choi *et al.*, 2015; Leclercq *et al.*, 2016). Nous pourrions rechercher de tels événements d'intégration et peut-être détecter, par des mesures de dN / dS, des cas de domestication, à l'instar du cas du cloporte *Armadillidium vulgare*, où des gènes de *Wolbachia*

ont donné lieu à l'émergence d'un nouveau chromosome sexuel (Leclercq *et al.*, 2016). Ces questions feront bientôt l'objet du stage de Master 1 d'Inès Matrougui.

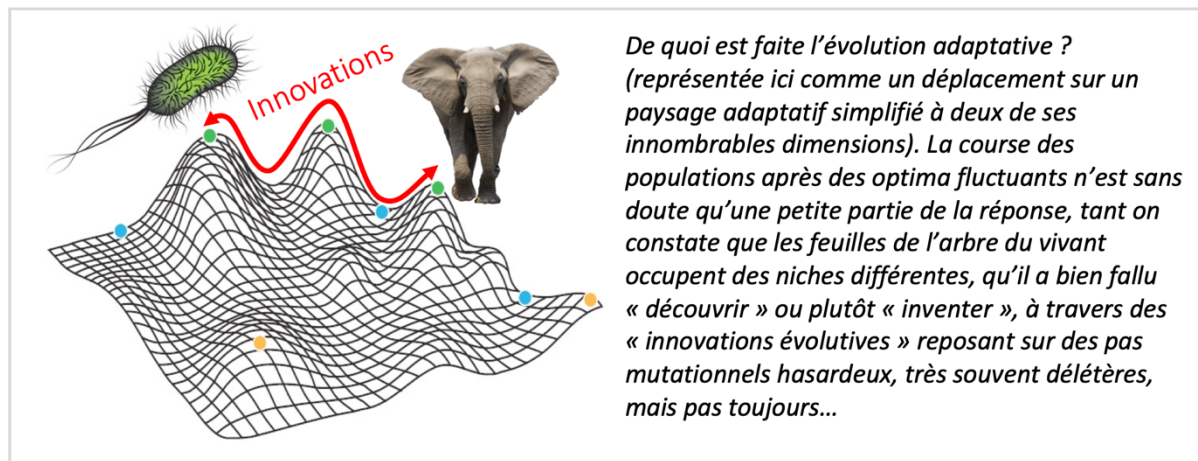
2. Hérité non génétique et évolution

En cherchant à mieux comprendre les potentielles implications évolutives de l'hérité non génétique, nous en sommes venus, avec Etienne Rajon, à aborder cette question sous l'angle particulier des taux d'(épi)mutations : nous avons cherché à préciser dans quelle mesure le degré d'instabilité d'un système d'hérité conditionne sa contribution à un phénotype soumis à sélection (Rajon & Charlat, 2019). Évidemment, cette question-là ne porte que sur une partie du problème, mais elle nous a semblé un bon point d'entrée, et une question préliminaire essentielle : il ne serait pas raisonnable de considérer le poids phénotypique d'un système d'hérité comme une variable figée, qui conditionnerait le reste, puisque cette variable est elle-même susceptible d'évoluer. Pour résumer ce que j'ai développé plus haut, les analyses de notre modèle ont confirmé l'intuition de départ : si la population est suffisamment grande, la sélection a bien prise sur les poids phénotypiques relatifs de deux systèmes d'hérité qui ne se distingueraient qu'en termes de taux de mutation. Mais alors que nous pensions initialement voir évoluer une contribution systématiquement plus faible des systèmes instables, nous avons constaté que si l'environnement est fluctuant, le contraire se produit. En substance, et bien que ce modèle soit trop abstrait pour générer des prédictions quantitatives sur tel ou tel système d'hérité, notre analyse invite à envisager sérieusement la possibilité que l'hérité non génétique puisse fortement contribuer à des traits soumis à des variations environnementales fréquentes. Évidemment, cette première étude a surtout révélé la complexité de la question initiale et la nécessité d'approfondir, à la fois sur un plan conceptuel (en orientant nos analyses vers une modélisation plus générale et plus réaliste de l'évolution adaptative) et sur un plan méthodologique (en explorant d'autres techniques de modélisation). En suivant ces deux directions, je résumerai ci-dessous nos développements récents et à venir.

2.1. Évolution de la robustesse mutationnelle

Dans notre première analyse, le caractère instable de l'environnement a été modélisé comme une fluctuation aléatoire entre deux états, auxquels correspondraient deux optima phénotypiques distincts. Dans un modèle plus réaliste, on pourrait imaginer des fluctuations entre de nombreux états. Mais plus généralement encore, on pourrait chercher à s'éloigner d'un modèle où l'évolution par sélection naturelle est simplement conçue comme une adaptation à des environnements changeants. Pensons à l'exemple illustré ci-dessous, c'est-à-dire aux quelques milliards d'années d'évolution qui séparent un éléphant de sa cousine *Escherichia coli* : quelles pressions de sélection ont pu donner lieu, par de multiples étapes, à des changements aussi radicaux ? Une réponse précise est évidemment hors de portée, mais il me paraît difficile de ne pas y voir essentiellement des « innovations », des découvertes de nouvelles ressources, de

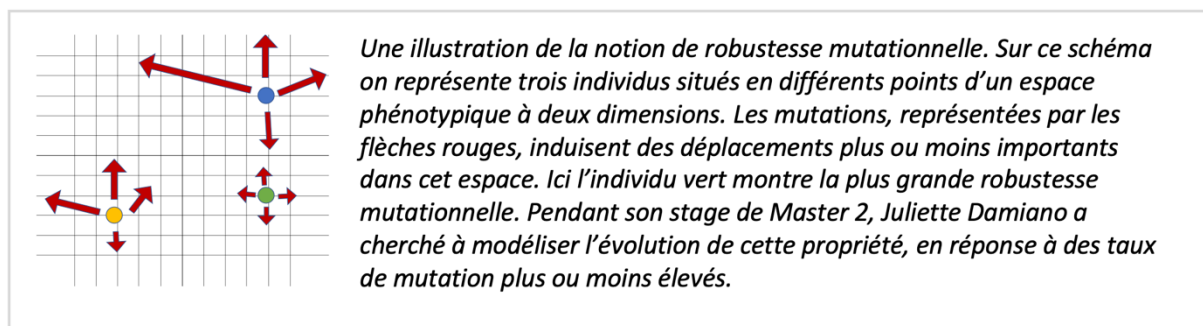
nouvelles niches, plutôt que des adaptations à un environnement fluctuant. Et si cette *Évolution* là (avec un grand « É ») est bien celle que nous avons en tête quand nous cherchons à évaluer la contribution de l'hérédité non génétique à l'*Évolution*, alors le modèle de Rajon & Charlat (2019) ne permet pas vraiment de répondre à la question...



À vrai dire, derrière cet argument se cache une intuition : quand nous concluons (concernant les traits associés à des composantes instables de l'environnement) que « l'hérédité non génétique peut peser lourd », j'ai l'impression que quelque chose cloche, que le modèle et ses hypothèses sont à revoir. J'admets qu'il y a là une forme de circularité, épistémologiquement douteuse : une volonté de « faire coller » le modèle à l'intuition, quand le modèle devrait au contraire servir de guide pour corriger nos *a priori*. Mais peut-être que l'intuition a ses raisons que le modèle ne connaît pas : peut-être que certains *a priori* méritent d'être vus plutôt comme des *prior*, au sens Bayésien du terme, des choses que l'on sait (tout au moins, que l'on croit savoir) et que le modèle ignore. Ce que je sais (ou que je crois savoir) est que la génétique pèse très lourd, que si l'on cherche bien des explications génétiques à telle ou telle adaptation, très souvent, on en trouve. Ce que je voudrais savoir, c'est dans quelle mesure la grande fiabilité de la transmission génétique, qui contraste avec les autres systèmes d'hérédité, explique ce poids, et si ce paramètre, le taux de mutation, est effectivement un élément central quand il s'agit de mesurer (ou de prédire ?) « l'importance adaptative » de tel ou tel support d'hérédité. Je reconnais aussi que cette manière de réfléchir a quelque chose d'artificiel, quelque chose d'une comparaison illégitime : j'envisage les différents supports d'hérédité sous l'angle des taux de mutation en supposant « toutes choses égales par ailleurs », alors que bien évidemment, entre la génétique et l'épigénétique (et que dire de l'évolution culturelle ?!), il n'y a pas grand-chose « d'égal par ailleurs ». Ces remarques de précautions en tête, nous avons tout de même cherché à préciser dans quelle mesure une modélisation plus réaliste des mutations (entre plus de deux états) et de l'évolution adaptative (entre plus de deux environnements) viendrait confirmer ou infirmer nos premières conclusions.

Le stage de Master 2 de Juliette Damiano (du Master « Biodiversité Écologie Évolution » de Paris) a été l'occasion d'un premier pas dans cette direction. Juliette a cherché à préciser si

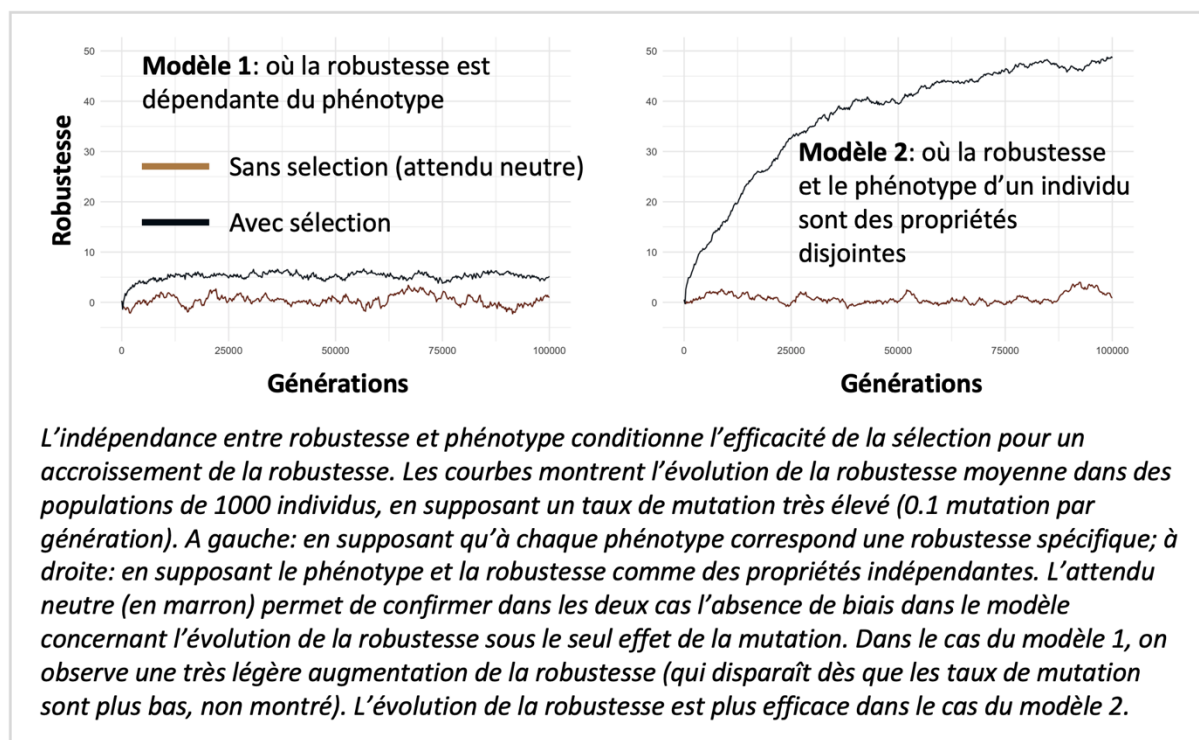
le degré d'instabilité d'un système d'hérédité conditionne sa capacité à « explorer » (par mutation) un paysage adaptatif. Alors que nous avons dans un premier temps modélisé l'évolution du poids phénotypique en réponse aux taux de mutation, il s'agit maintenant de préciser si les taux de mutation peuvent influencer l'évolution de la *robustesse* mutationnelle. Commençons par bien préciser le sens de ce terme. La robustesse porte généralement sur des phénotypes : elle désigne la résistance au changement. Ainsi, la robustesse environnementale est une mesure du degré de stabilité d'un trait phénotypique face aux changements environnementaux. Avec une logique similaire, la robustesse mutationnelle, illustrée dans la figure ci-dessous, désigne la stabilité du phénotype face aux mutations. En ce sens, la robustesse ne doit pas être confondue avec la stabilité elle-même : si les mutations sont très rares, un trait phénotypique peut être stable malgré une faible robustesse mutationnelle.



Une fois ces termes définis, nous pouvons préciser la question que le travail de Juliette visait à traiter : les supports d'hérédité instables voient-ils leur potentiel évolutif limité par une forte robustesse mutationnelle, qui réduirait l'impact de leurs (épi)mutations, c'est-à-dire leur capacité à « découvrir » des pics éloignés dans un paysage adaptatif ? Pour répondre à cette question, nous avons cherché dans un premier temps à modéliser l'évolution de la robustesse mutationnelle (pour se demander seulement dans un second temps si une forte robustesse mutationnelle allait effectivement freiner l'évolution adaptative). Un des résultats marquants a été de constater que l'évolution de la robustesse est fortement conditionnée par son « degré d'indépendance du phénotype ». Je m'explique. Supposons un trait phénotypique, qui pourrait varier de 1 à 10. Supposons qu'un individu présente la valeur 5. Nous pouvons définir la robustesse mutationnelle de cet individu à partir des autres valeurs qu'il peut atteindre par mutation. Supposons par exemple que seules les valeurs 4 et 6 lui sont accessibles. Supposons maintenant que, par mutation, le phénotype de cet individu atteigne la valeur 6. Qu'est devenue sa robustesse mutationnelle ? Doit-on considérer qu'en atteignant cette nouvelle valeur phénotypique, il découvre potentiellement de tout nouveaux chemins mutationnels (par exemple vers les valeurs 0 et 10) ? Ou au contraire que son changement de phénotype ne devrait pas affecter son degré de robustesse : si, depuis le phénotype 5, il pouvait atteindre les valeurs 4 et 6, il devrait, depuis le phénotype 6, pouvoir atteindre les valeurs 5 et 7. En d'autres termes, doit-on considérer la robustesse mutationnelle comme une propriété *à part* de l'individu, indépendante de

son phénotype, ou au contraire comme intrinsèquement lié à la valeur phénotypique des individus ?

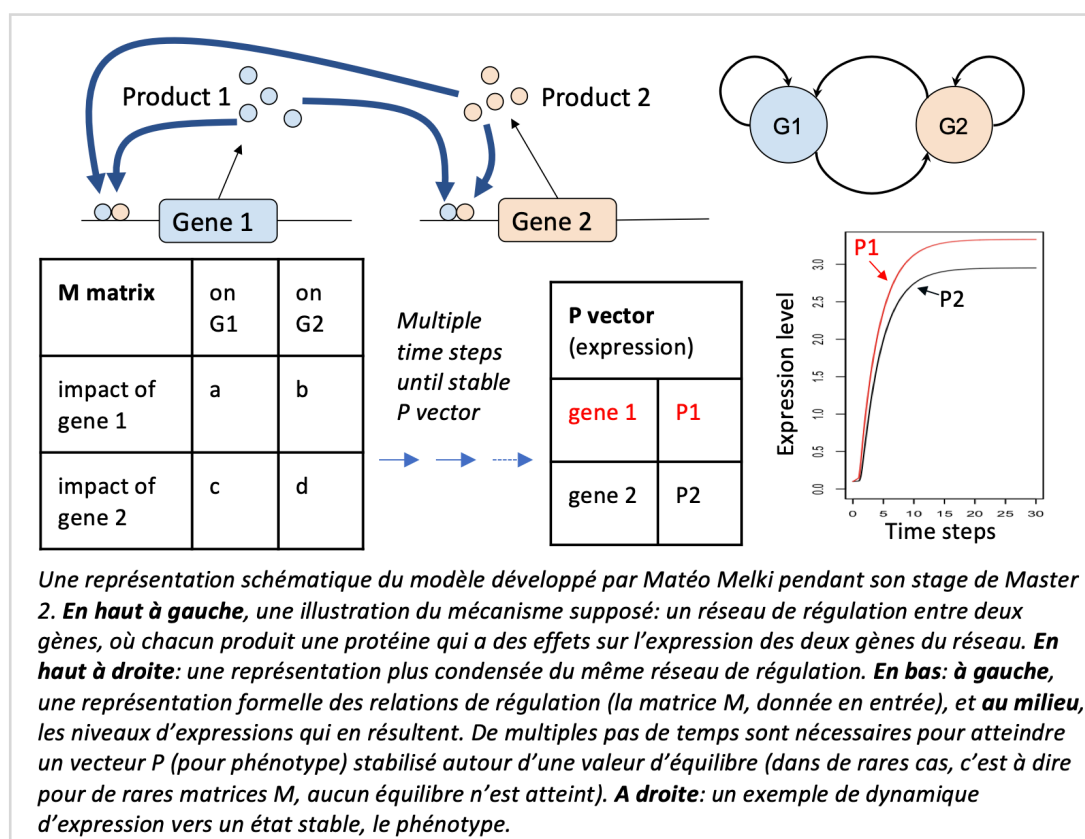
Juliette a pu montrer que ce choix de modélisation influence dramatiquement les possibilités d'évolution de la robustesse, comme illustré dans la figure ci-dessous. Pour le comprendre, supposons maintenant que la valeur 5 est optimale, que les valeurs 4 et 6 sont suboptimales, et que les autres valeurs sont non viables. Si l'on soumet un tel système à la mutation, on s'attend à voir non seulement le phénotype se stabiliser aux alentours de la valeur 5, mais également à voir la robustesse s'accroître, puisqu'une robustesse élevée aurait pour effet de réduire l'effet délétère des mutations. En supposant la robustesse comme une propriété indépendante du phénotype, c'est effectivement ce qu'on observe : on sélectionne des individus robustes, qui ne peuvent atteindre par mutation que des valeurs proches de leur propre phénotype. Mais si on contraire on suppose que chaque valeur de phénotype est associée à son propre « espace mutationnel », alors la sélection n'a pas prise sur la robustesse : dès qu'un individu change de phénotype (par mutation), l'espace mutationnel change lui aussi, si bien que cet espace mutationnel n'a pas le temps d'évoluer vers plus de robustesse avant le prochain changement de phénotype. Les analyses de Juliette nous ont ainsi menés essentiellement à questionner les fondements de ce choix, tant il conditionne la validité d'une des premières étapes du raisonnement selon lequel la robustesse mutationnelle *peut* évoluer en réponse à des taux d'(épi)mutation élevés.



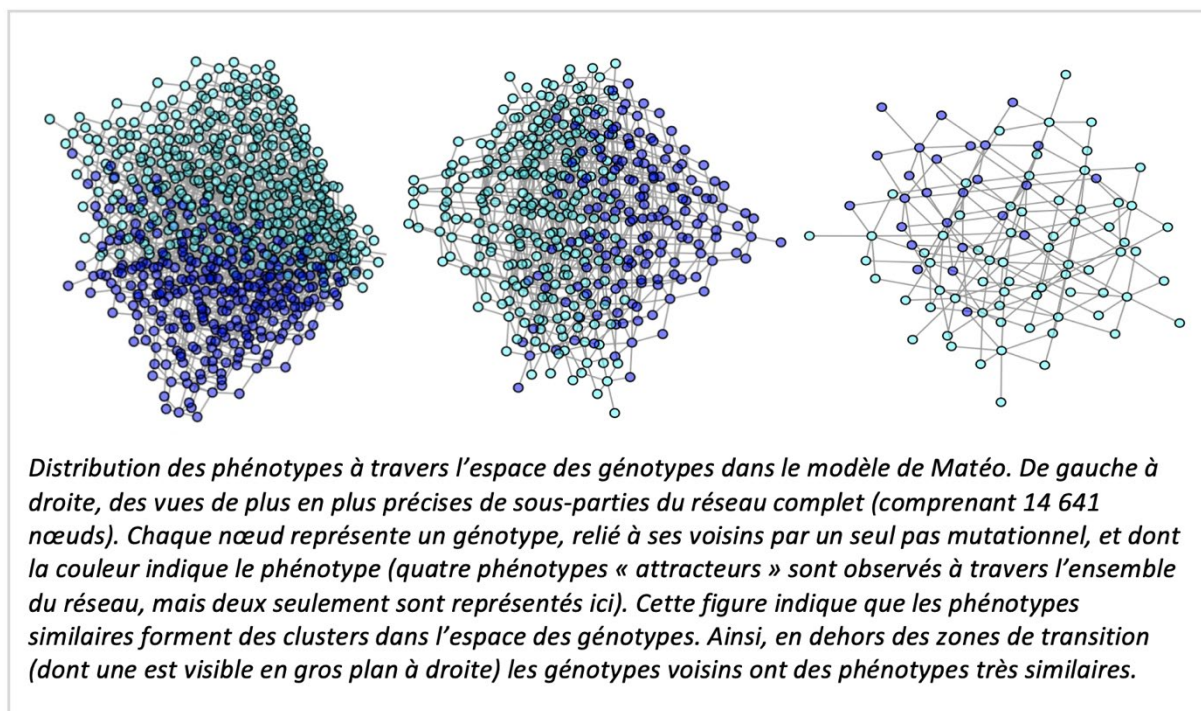
Le stage de Matéo Melki (du Master 2 de bioinformatique à Marseille) s'est inscrit dans la continuité de ce travail. Puisque la possibilité même d'une évolution de la robustesse mutationnelle (en réponse à des taux d'(épi)mutation élevés) dépend de manière critique de certains

choix de modélisation, il nous a semblé nécessaire de questionner les fondements de ces choix : de mieux comprendre dans quelle mesure la robustesse et le phénotype d'un individu devraient ou non être considérés comme des propriétés indépendantes. Pour aborder cette question, il ne faut plus « coder en dur » la robustesse (d'une manière nécessairement arbitraire et abstraite), mais au contraire l'analyser comme la résultante de mécanismes sous-jacents. Nous avons donc réduit le degré d'abstraction de notre approche en avançant d'un pas vers un modèle plus ancré dans un mécanisme réaliste, ou en tout cas plausible : un réseau de régulations de gènes. Notre modèle s'est inspiré dans une large mesure d'une étude d'Arnaud Le Rouzic, qui visait à analyser, à partir d'un réseau de gènes, la corrélation entre la robustesse mutationnelle et la robustesse environnementale (Le Rouzic, 2021).

Dans ce modèle (schématisé ci-dessous), on suppose l'existence de deux gènes, dont les produits sont des régulateurs d'expression. En fonction des valeurs des 4 relations de régulation (la matrice M), et à partir d'une certaine valeur initiale d'expression des deux gènes, le niveau d'expression de chaque gène (le vecteur P , pour phénotype) est légèrement modifié lors d'un bref pas de temps. En multipliant les pas de temps (dont l'ensemble constitue l'analogie du développement d'un individu vers son état mature) on finit par atteindre (dans la grande majorité des cas, c'est-à-dire à partir de la majorité des Matrices M) un phénotype stable. Ce phénotype peut alors être comparé à une valeur définie comme optimale pour calculer une fitness. Les différents individus composant une population peuvent être soumis à la mutation (qui modifie les valeurs de Matrice M), et l'on peut suivre la trajectoire des populations sous l'effet de la sélection, la mutation, et la dérive.

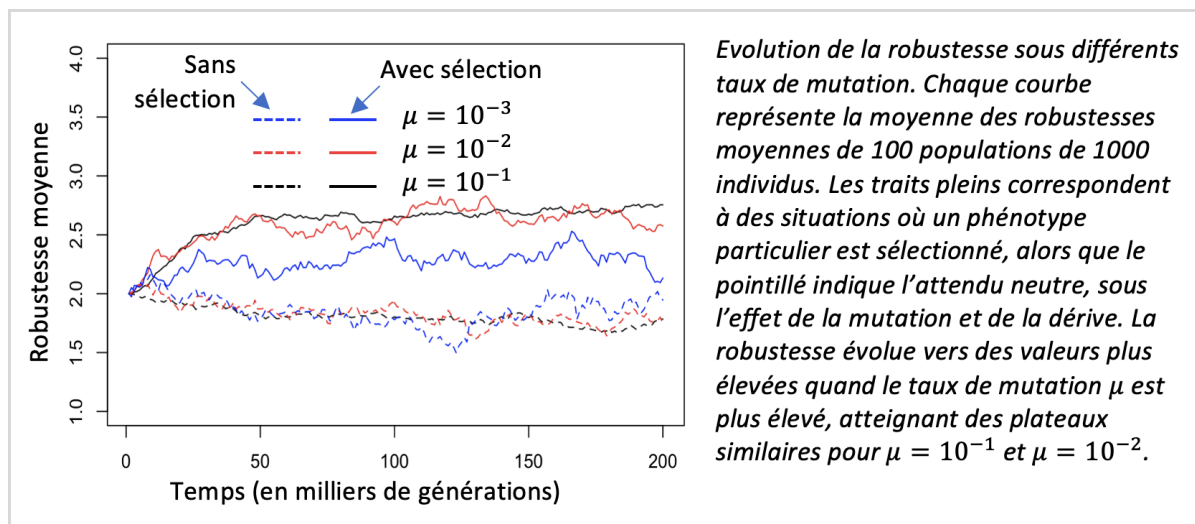


Pour étudier la dynamique évolutive de ce système, Matéo a d'abord cherché à caractériser l'espace des possibles, en mesurant le phénotype (le vecteur stabilisé de l'expression des deux gènes) associé à de multiples combinaisons possibles des 4 paramètres qui composent la matrice M (techniquement, pour chaque paramètre, les 11 valeurs possibles entre -1 et 1, par incréments de 0.2, soit 14641 matrices au total). Nous avons ainsi constaté l'existence de quatre phénotypes stables, ou plutôt quatre groupes très homogènes de phénotypes. En les représentant par des points de couleur, reliés par des liens qui correspondent à des mutations (des changements de valeur d'un des quatre paramètres de la matrice) nous avons pu étudier la façon dont ces phénotypes étaient distribués à travers l'espace des génotypes. Comme représenté dans la figure ci-dessous, et sans surprise, les phénotypes forment des « clusters » au sein de ces réseaux : les génotypes voisins ont pour la plupart des phénotypes voisins, à moins qu'ils ne se trouvent sur « une zone de transition », des régions du réseau où une seule mutation peut suffire à faire basculer vers un phénotype radicalement différent.

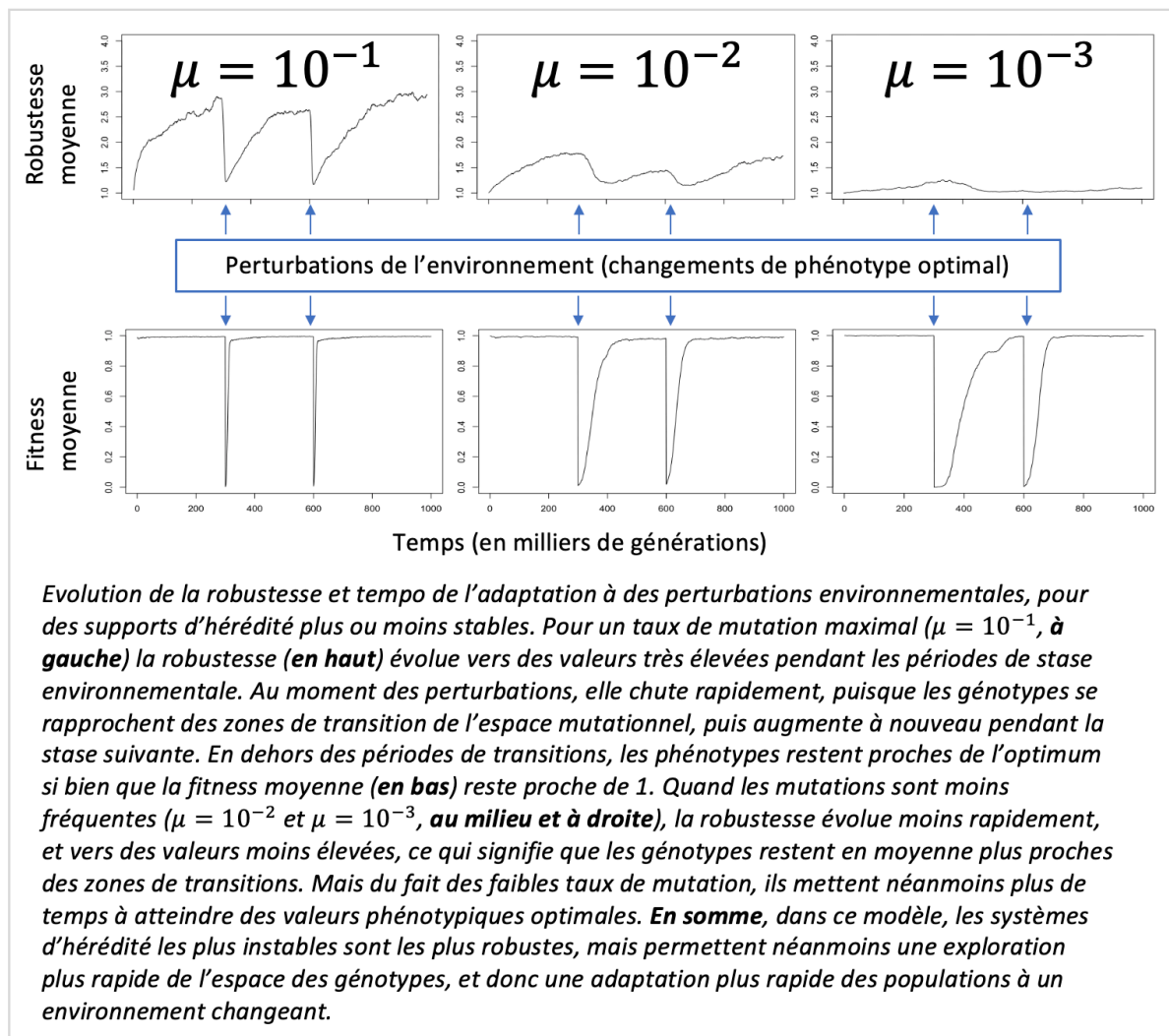


La représentation en réseau nous permet de préciser comment évaluer la robustesse mutationnelle des différents génotypes dans un tel système : certains génotypes sont plus éloignés que d'autre des zones de transitions phénotypiques, et donc plus robustes. Suivant cette logique, nous avons pu estimer la robustesse de chaque génotype comme sa distance (en nombre de pas mutationnels) au plus proche nœud montrant un phénotype différent. Munis de cette métrique, nous sommes en mesure de répondre au moins partiellement à la question posée à l'issue du travail de Juliette : les génotypes voisins tendent à montrer des phénotypes voisins *et* des robustesses voisines, puisqu'ils tendent à se trouver à des distances similaires des génotypes montrant un phénotype différent. En d'autres termes, dans un modèle en réseau de gènes, les changements de génotypes ne changent pas radicalement la robustesse, ce

qui devrait faciliter l'évolution de la robustesse si le système est soumis à une sélection stabilisante. C'est ce que Matéo a cherché à préciser dans la suite de son stage : en définissant un phénotype optimal, et en soumettant ce système à des taux de mutation plus ou moins élevés, voit-on évoluer les populations vers le « centre des clusters », c'est-à-dire vers les génotypes les plus robustes ? Et cette évolution vers une plus grande robustesse mutationnelle est-elle d'autant plus marquée que les taux de mutation sont élevés ? Comme illustré ci-dessous, la réponse à ces deux questions est « oui ».



Si un taux de mutation plus élevé peut mener vers une plus grande robustesse mutationnelle, doit-on conclure, comme nous l'avons suggéré plus haut, que les supports d'hérédité les plus instables devraient moins contribuer à l'évolution adaptative ? Pour aborder cette question, Matéo a introduit des changements soudains d'environnement dans son modèle, c'est-à-dire des changements des degrés optimaux d'expression des deux gènes, et il a mesuré au cours du temps la fitness moyenne de populations montrant des taux de mutation différents. Les résultats, illustrés ci-dessous, ne valident pas notre hypothèse, loin s'en faut : après chaque changement d'environnement, les populations montrant un taux de mutation plus important atteignent plus rapidement une fitness moyenne maximale. En d'autres termes, si la robustesse augmente le nombre de pas mutationnels nécessaires pour atteindre un nouveau phénotype optimal, le taux de mutation plus élevé compense largement cette limitation.



Résumons-nous. Notre premier modèle a suggéré que selon les traits, soumis à des composantes plus ou moins variables de l'environnement, on pouvait atteindre des contributions plus ou moins élevées de supports d'hérédité montrant des taux d'(épi)mutations différents. Nous avons, avec le stage de Juliette, cherché à gagner en réalisme, en modélisant l'adaptation comme un déplacement dans un paysage adaptatif. Ce faisant, nous avons réalisé que l'évolution de la robustesse (susceptible de limiter le potentiel adaptatif d'un support d'hérédité instable) dépend de façon critique d'un choix de modélisation, portant sur le degré de dépendance entre la robustesse des individus et leur phénotype. Matéo a cherché à éviter ce choix arbitraire en modélisant l'évolution d'un réseau de régulation de gènes, où la robustesse n'est plus une propriété explicite des individus, mais la résultante de la structure de l'espace des génotypes. Ce faisant, il a pu confirmer qu'un taux de mutation plus élevé mène à l'évolution d'une plus grande robustesse, c'est-à-dire à un éloignement (en termes de pas mutationnels) des « zones de transition » de l'espace des génotypes. Cependant, et contrairement à l'intuition initiale, quand il s'agit de comparer les vitesses d'adaptation des populations à des perturbations environnementales, on constate que la robustesse accrue est largement compensée

par les taux de mutation eux-mêmes, qui permettent des déplacements plus rapides dans l'espace des génotypes.

Si ces développements sont riches, ils ne constituent pas un traitement suffisamment abouti de la question initiale, notamment car ces stages de Master 2 n'ont malheureusement pas donné suite à des doctorats. Ils me semblent à ce stade trop parcellaires pour donner lieu à une publication, mais trop encourageants pour ne pas être finalisés, c'est-à-dire confortés par des analyses plus complètes des modèles déjà établis. Idéalement, il faudra aussi leur inventer une suite. Comme on le verra ci-dessous, Etienne et moi sommes actuellement impliqués dans une collaboration active avec des collègues mathématiciens, dans un projet qui visait d'abord à mieux cerner les prédictions du modèle initial, en mobilisant des méthodes plus élaborées, mais qui a livré son lot de surprises, nous détournant ainsi momentanément de la question de départ. Mais quand nous y reviendrons, il s'agira de décider des suites à lui donner, en s'appuyant peut-être sur la synthèse ci-dessus. Je m'en tiendrai ici à esquisser une possible direction, motivée par un détail qui a piqué notre curiosité : la régulation de l'expression des gènes, dont le modèle de Matéo prédit qu'elle pourrait être contrôlée par des supports d'hérédité instables, se trouve être précisément très sensible aux marques épigénétiques... Remarquons en effet que dans ce dernier modèle, les événements mutationnels envisagés restent finalement encore très contraints, puisqu'ils ne peuvent que modifier des relations de régulation. On pourrait donc voir dans nos résultats une explication théorique¹⁹ à un patron empiriquement établi : s'agissant de l'expression des gènes, l'hérédité non génétique peut effectivement peser lourd. Une manière d'approfondir ce travail serait donc de chercher à contraster des systèmes d'hérédité qui diffèreraient à la fois en termes de taux de mutation et en termes de « degré de liberté » dans leurs effets mutationnels ; en quelque sorte, de faire un pas de plus vers des modèles moins abstraits, plus mécanistiques, et donc plus à même de donner lieu à des prédictions empiriquement testables²⁰.

2.2. Évolution des taux de mutation « composites »

Vincent Calvez, mathématicien versé en écologie et biologie évolutive, et notre voisin sur le campus de l'université Lyon 1, est venu nous trouver il y a quelques années : « j'ai lu votre papier dans bioRxiv, j'aime beaucoup, je pense à certaines méthodes qui pourraient permettre de traiter ce problème de manière plus approfondie et plus efficace ; et si on collaborait ? ». Nous avons répondu « oui » bien sûr. Suite à quelques échanges préliminaires, Bastien Polizzi (recruté depuis à l'université de Besançon) s'est penché sur ce problème dans le cadre de son post-doc. Rappelons la structure globale du modèle initial, sur lequel nous avons bâti ces développements : deux supports d'hérédité (stables et instables, ou « *slow & fast* »), pouvant chacun prendre deux états (0 ou 1), dont les effets combinés déterminent la valeur d'un trait

¹⁹ Une explication *ad hoc* (dans le sens d'à postériori), que nous tâcherons de ne pas transformer subrepticement en une prédiction *a priori* ;-)

²⁰ Une phrase à peine, et l'inexorable glissement vers le statut de prédiction a déjà commencé ;-)

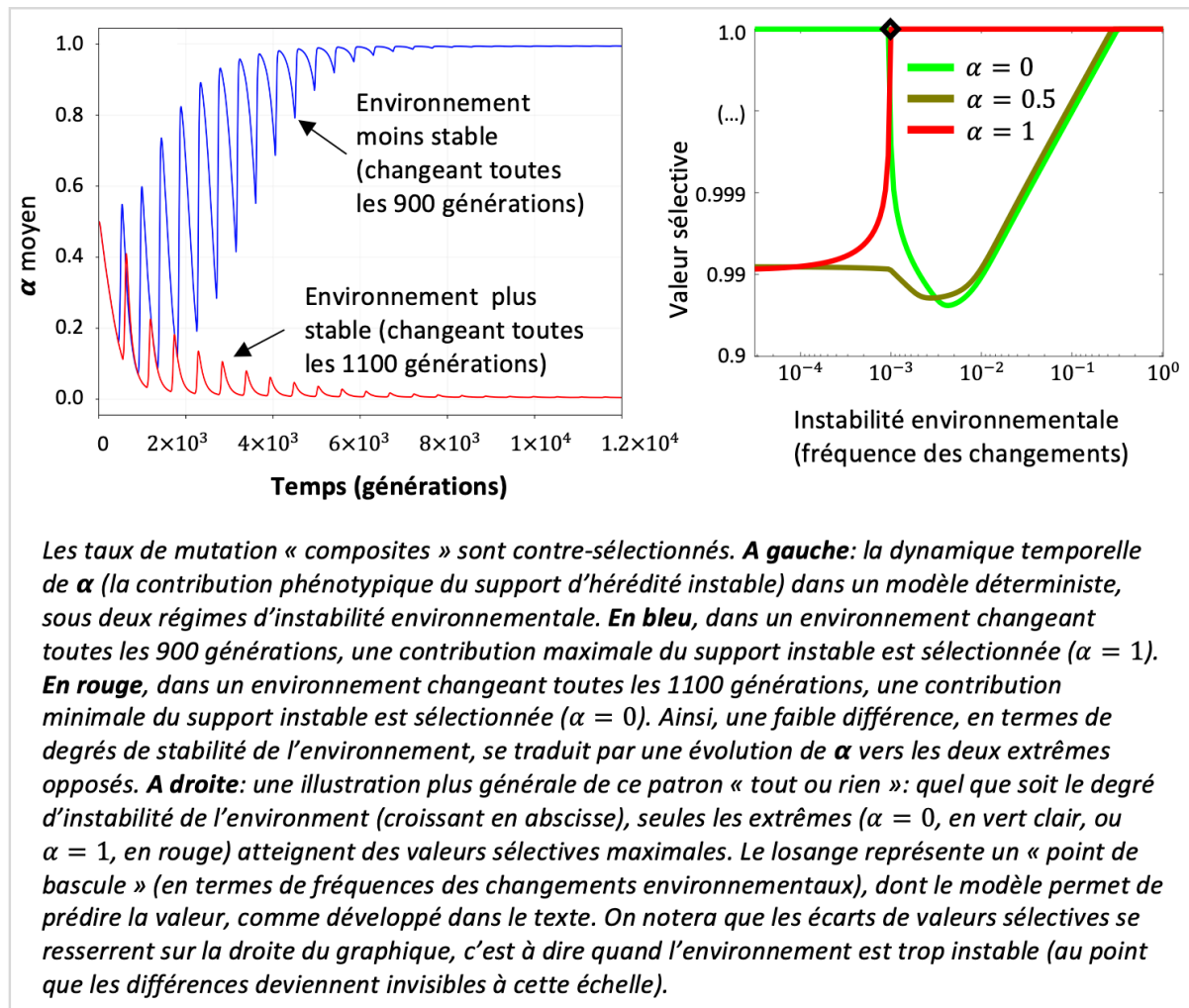
phénotypique, variant de manière continue entre 0 et 1, soumis à sélection, dans un environnement fluctuant plus ou moins rapidement entre deux états (0 ou 1) correspondant aux deux valeurs extrêmes du phénotype. La variable d'intérêt dans ce modèle est le poids relatif des deux supports d'hérédité, que nous appelons α et dont nous étudions l'évolution, sous l'effet de la mutation, la sélection, et éventuellement de la dérive. Si α évolue vers sa valeur maximale ($\alpha = 1$), le phénotype est exclusivement déterminé par le support le plus instable (disons, le support épigénétique) ; au contraire si $\alpha = 0$, seul le support stable (disons, le support génétique) contrôle le phénotype.

Pour étudier la dynamique de α par une approche analytique (c'est-à-dire en résolvant des équations) plutôt que par simulation, l'approche proposée par Vincent et Bastien reposait en premier lieu sur une approximation des fitness associées aux différentes valeurs possibles de α à partir de leur « taux d'accroissement à long terme », c'est-à-dire à travers un cycle complet de variations des conditions environnementales. Si je parle de « cycle », c'est que, techniquement, cette approche impose de considérer des fluctuations environnementales régulières plutôt qu'aléatoires, pour calculer ce taux d'accroissement à partir des « exposants de Lyapunov », dont une définition précise dépasserait mes compétences, mais qui en substance permettent d'intégrer sur un temps long les variations des taux d'accroissement. Un résultat principal a émergé de cette approche : l'évolution de α suit un patron « tout ou rien », en ce sens que des architectures de traits impliquant des taux de mutation « composites » (c'est-à-dire, des contributions non-nulles des *deux* supports) ne sont (presque) jamais optimaux (comme illustré ci-dessous). En effet, là où les simulations avaient suggéré que des valeurs intermédiaires de α pouvaient être sélectionnées dans des environnements « modérément instables », le nouveau modèle révèle que ces intermédiaires reflètent en réalité des fluctuations aléatoires (dans des populations de taille finie) entre les deux états extrêmes ($\alpha = 0$ ou $\alpha = 1$). Le modèle permet plus précisément de prédire un point de bascule, c'est-à-dire un degré d'instabilité environnementale au-delà duquel la valeur optimale de α change de 0 à 1. Une fois n'est pas coutume, j'en montre la formule, pour son élégante simplicité :

$$\frac{T_c}{2} \approx \frac{1}{\mu_F} \log \frac{\mu_F}{\mu_S} \left(1 + \frac{\mu_F}{s} \right)$$

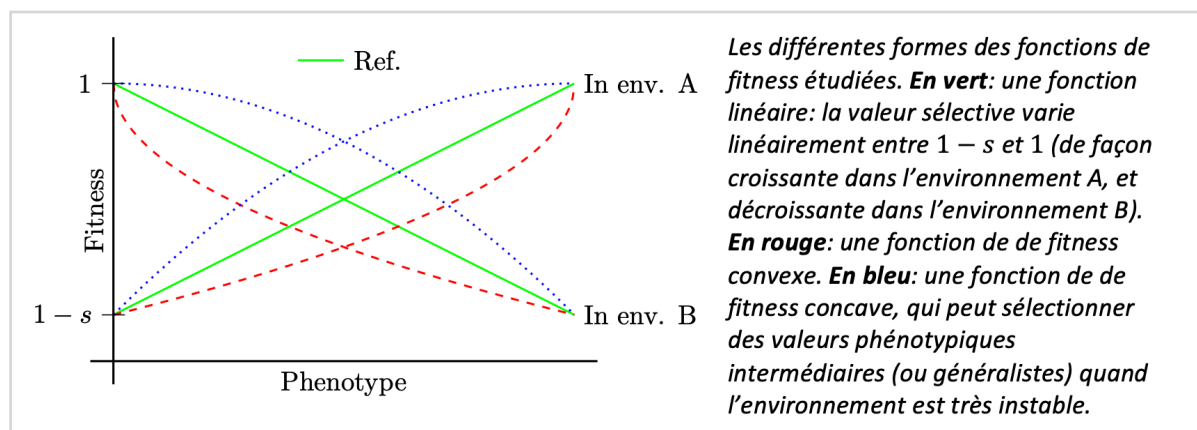
Où T est une mesure de la stabilité de l'environnement (la durée d'un cycle complet d'alternance entre ses deux états) et T_c représente la valeur critique de T , ce point de bascule entre une sélection vers $\alpha = 0$ (quand l'environnement est stable, c'est-à-dire quand T est grand) ou vers $\alpha = 1$ (quand l'environnement est instable, quand T est petit) ; μ_F représente le taux de mutation du support « *fast* » (instable), μ_S celui du support « *slow* » (stable) et s est le coefficient de sélection agissant sur le phénotype. Notons que cette formule ne vaut que si $\mu_F \ll s$ (c'est-à-dire si les taux de mutation sont négligeables en regard de la force de sélection), si bien que le terme $1 + \mu_F/s$ devient très proche de 1. Cette équation illustre à quel point les formulations mathématiques permettent de condenser les « rapports de force » : par exemple ici,

comment le paramètre μ_F domine l'évolution du système : de faibles différences du taux de mutation du support instable suffisent à fortement déplacer ce point de bascule, alors que l'influence de μ_S est limité à son logarithme, et que le coefficient de sélection a un effet négligeable.



Deux remarques pour généraliser et / ou nuancer cette conclusion d'une évolution « tout ou rien » du poids relatif des différents supports d'hérédité. La première : elle vaut pour deux supports (le seul cas considéré dans le premier modèle) mais se généralise à N supports. Cette généralisation nous a encouragés à considérer le modèle non plus comme un moyen d'étudier « l'évolution du poids phénotypique de l'hérédité non génétique » mais plutôt « l'architecture d'un trait phénotypique à partir de différents déterminants, contrastés par leurs taux de mutation ». Vu sous cet angle, on réalise que la question se pose aussi dans le cadre plus restreint (mais en un sens plus général) de la génétique : N gènes contribuant à un trait peuvent muter à des taux différents, s'ils sont situés dans des régions génomiques différentes, s'ils contiennent plus ou moins de motifs répétés (qui favorisent les indels) ou simplement si leurs tailles sont différentes (puisque'un grand gène mute plus souvent qu'un petit). Le modèle indique que la sélection devrait tendre à limiter des architectures trop hétérogènes en termes de taux de

mutation. La seconde remarque : ce résultat dépend dans une certaine mesure de la manière dont le trait phénotypique d'intérêt affecte les valeurs sélectives, ou plus techniquement, de la forme de la fonction de fitness associée au trait (illustrée ci-dessous). Nous avons commencé par supposer une relation linéaire entre la valeur des phénotypes et la valeur sélective : dans ce cas particulier, comme avec toute fonction de fitness convexe²¹, les valeurs intermédiaires de α ne sont jamais optimales. En revanche, si la fonction fitness est concave, des valeurs intermédiaires peuvent devenir optimales dans des environnements très instables. Je mentionne ce point par souci de précision même si, *in fine*, il reflète un effet qui sort de notre champ d'intérêt : quand l'environnement est très instable, les individus rencontrent très souvent les deux environnements, si bien qu'on sélectionne un phénotype « intermédiaire » (généralistes) quand la fonction de fitness est concave (et d'autant plus qu'elle est très concave). Or notre questionnement porte sur l'évolution de α en raison de ses conséquences sur les variations (mutationnelles) du phénotype, et non sur le phénotype moyen.



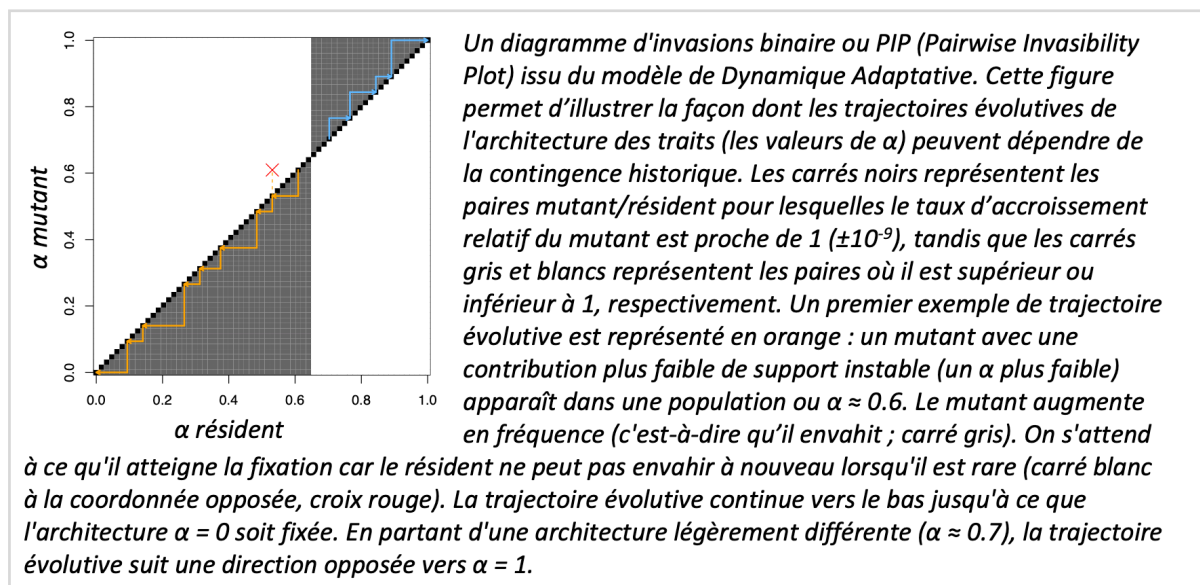
Si l'approche analytique nous permet de dégager des règles générales que les simulations n'avaient pas permis de révéler, elle présente aussi ses limites, notamment lorsqu'il s'agit d'évaluer si les différences de valeurs sélectives estimées sont suffisamment importantes pour dominer les trajectoires évolutives dans des populations de taille finie, et donc soumises à la dérive. En principe, connaissant les coefficients de sélection, on peut estimer la taille minimale des populations à partir de laquelle la sélection va commencer à avoir prise sur la dérive ($Ne > 1/s$). C'est justement pour vérifier la cohérence de nos prédictions à cet égard que nous sommes retournés vers les simulations. Les résultats ont révélé quelques incohérences, ou disons quelques surprises, c'est-à-dire quelques occasions de mieux comprendre le problème. Tout d'abord, les nouvelles simulations ont suggéré un certain « conservatisme » des populations : dans certaines combinaisons de paramètres, α montre une tendance à conserver ses valeurs initiales, là où le calcul des exposants de Lyapunov prédit au contraire d'autres valeurs optimales ; ainsi par exemple, dans certaines simulations, une contribution initialement nulle du support le plus instable ($\alpha = 0$) est maintenue alors que l'autre extrême ($\alpha = 1$) est prédit

²¹ J'ai appris à cette occasion qu'une fonction linéaire est, étrangement, à la fois concave et convexe...

comme ayant une valeur sélective plus élevée. L'autre surprise était encore plus surprenante : pour un même jeu de paramètres, en changeant l'effectif des populations, on observe des évolutions déterministes (c'est-à-dire tout à fait répétables) dans des directions opposées : dans les grandes populations, une évolution vers $\alpha = 0$ et au contraire, dans les petites populations, une tendance à évoluer vers une plus forte contribution du support instable ($\alpha = 1$) (plus exactement, dans les populations de taille « intermédiaire », c'est-à-dire suffisamment grande néanmoins pour que l'évolution de α ne soit pas totalement aléatoire). Dans les paragraphes suivants, je décrirai les analyses complémentaires qui nous ont permis d'interpréter ces patrons.

Commençons par cette tendance au conservatisme : pourquoi les populations conservent-elles la valeur initiale α quand celle-ci n'est pourtant pas optimale ? Etienne a entrevu une possible explication, reposant notamment sur sa connaissance des approches dites de « dynamique adaptative », qu'il a justement mobilisées pour expliquer ce résultat. Les modèles de dynamique adaptative sont assez couramment utilisés en écologie, dans des contextes donnant lieu à des trajectoires dont l'issue dépend de façon critique du point de départ. Cette approche permet en effet de prédire l'évolution d'un système en tenant compte de la constitution des populations dans lesquelles les nouveaux variants (les mutants) apparaissent. Ainsi, la dynamique adaptative peut indiquer quelles valeurs d'un trait constituent des « stratégies évolutivement stables » (des ESS), ou des stratégies optimales mais inaccessibles (dites « *gardens of Eden* »), ou encore des « points de branchement », vers lesquels les populations convergent avant de s'éloigner vers d'autres équilibres. Dans notre cas particulier, Etienne a proposé que les contradictions entre les valeurs sélectives prédites et les simulations pourraient être dues à une approximation critique de l'approche analytique : les exposants de Lyapunov sont des mesures du taux d'accroissement des différents variants (les différentes valeurs possibles de α) *en supposant* que la population est à l'équilibre en ce qui concerne les autres attributs des individus que sont les états des supports stables et instables. Un exemple permettra de clarifier cette hypothèse : si l'état initial d'une population est $\alpha = 0$, les variations du support instable n'ont aucun effet phénotypique (en d'autres termes, elles sont neutres) ; tant que α conserve cette valeur initiale, un équilibre mutation / dérive se met en place, aboutissant à un état moyen du support instable mal adapté aux conditions environnementales du moment. Dans ce contexte, une mutation vers une valeur plus élevée de α (par exemple $\alpha = 1$), pourtant optimale dans l'absolu, pourrait se trouver contre-sélectionnée. Nous avons donc développé un modèle de dynamique adaptative pour évaluer quelles nouvelles valeurs de α pourraient envahir telle ou telle population. Notons que cette approche repose elle aussi sur des approximations : (1) on mesure le « taux d'accroissement instantané » d'un mutant dans une population « résidente » ; si ce taux d'accroissement est supérieur à 1, on prédit que le mutant envahit ; en d'autres termes, la dynamique complète est approximée à partir de la fitness de l'allèle mutant *lorsqu'il est rare* ; une approximation qui peut s'avérer incorrecte dans certains cas particuliers ; (2) il reste nécessaire de calculer l'état d'équilibre des populations de résidents, c'est-à-dire, les états à l'équilibre des supports d'hérédité stables et instables ; ce calcul repose sur l'approche

analytique qui permet de connaître, pour une valeur donnée de α , les états à l'équilibre *dans un environnement donné* ; mais rappelons que l'environnement fluctue, si bien que les taux d'accroissements instantanés fluctuent eux aussi ; pour estimer la capacité d'invasion d'un mutant, nous approximations sa valeur sélective en moyennant les taux d'accroissement à travers un cycle complet de fluctuations environnementales. Sans aller plus loin dans les détails, j'illustrerai simplement ci-dessous un résultat de cette approche en montrant un « diagramme d'invasions binaire » ou PIP (*Pairwise Invasibility Plot*). À partir de ce type de graphique, nous avons pu confirmer notre interprétation, dans la mesure où les nouvelles prédictions sont compatibles avec les résultats des simulations.



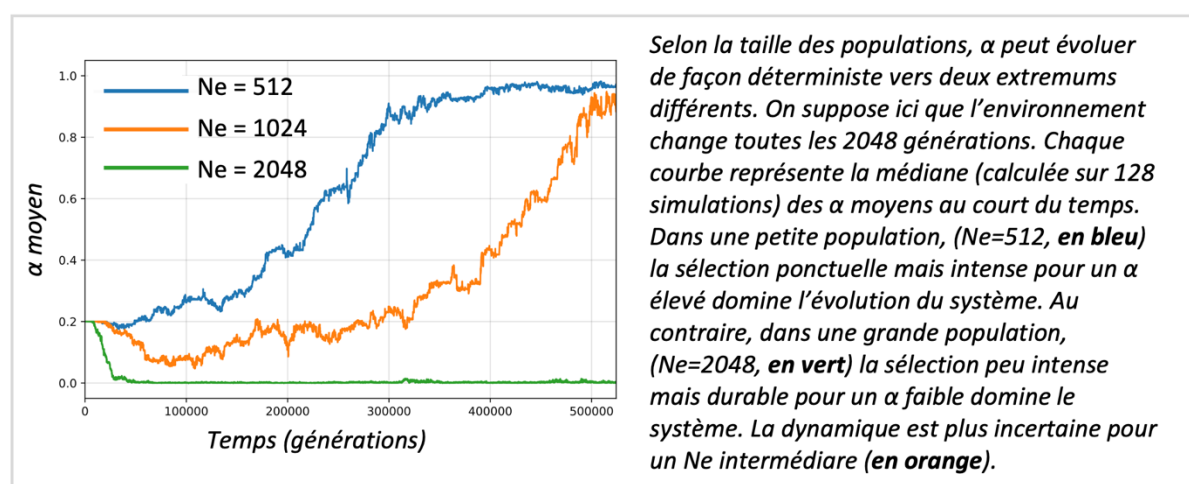
Considérons maintenant la seconde surprise issue des simulations : cet effet inattendu de la taille des populations (qui dans ce modèle est aussi la « taille efficace », le Ne). Inattendu dans le sens où il ne se résume pas à une perte d'efficacité de la sélection en dessous d'un certain Ne , mais semble plutôt indiquer un changement de *direction* de la sélection qui dépendrait de Ne . Une explication plausible de ce résultat nous est apparue en prenant conscience que, dans un contexte de fluctuations environnementales, la direction de la sélection sur α est toujours la résultante nette de deux tendances contradictoires :

- D'une part, quand l'environnement passe d'un état à un autre, un α plus élevé est sélectionné puisque (1) le support le moins stable est le plus polymorphe, si bien qu'une mutation vers un α plus élevé peut avoir un effet directement positif sur la fitness (sélection de premier ordre) et (2) le support le moins stable est aussi le plus à même de muter et donc de produire des descendants adaptés au nouveau contexte (sélection de second ordre)²².

²² Remarquons à ce sujet que notre premier modèle a suggéré que la sélection de 1^{er} ordre est la plus importante dans ce processus, puisque l'évolution de α est globalement insensible à la recombinaison

- D'autre part, pendant les périodes de stase environnementale, un α *moins* élevé est sélectionné dès que le support stable a pu atteindre le bon état, puisque ceci réduit le coût des fréquentes mutations du support instable vers l'état mal adapté.

Ainsi, la sélection globale tire dans deux directions opposées ; et en remarquant qu'elle ne tire pas avec la même *intensité* dans ces deux directions, on s'approche d'une explication : si la sélection est plus forte dans une direction que dans l'autre, une diminution de N_e pourrait venir masquer l'effet le plus faible en intensité, laissant l'effet le plus fort déterminer seul la trajectoire évolutive du système. En notant par ailleurs que les durées respectives de ces épisodes sélectifs contradictoires sont également différentes, on peut envisager que, dans des populations suffisamment grandes, la sélection la plus faible (en intensité) puisse non seulement s'exprimer, mais aussi, si sa durée est la plus longue, dominer la trajectoire évolutive. Des simulations supplémentaires sont venues conforter notre interprétation, en nous montrant notamment que des valeurs de N_e « intermédiaires » viennent réduire la prédictibilité du système, comme illustré ci-dessous.



Nous avons été très stimulés de mettre au jour cette petite logique inattendue, qui révélait que dans certains contextes, la dérive n'est pas seulement un « bruit », réduisant l'efficacité de la sélection, mais aussi, paradoxalement, un phénomène déterministe, pouvant conduire les populations vers tel ou tel équilibre, en fonction de la taille des populations. Très stimulés, et par conséquent un peu déçus quand nous avons constaté que d'autres avant nous avaient déjà publié la même trouvaille (Raynes *et al.*, 2018, 2021). Mais, passée la petite amertume, est venue une certaine satisfaction de comprendre que ces auteurs étaient arrivés à une conclusion similaire à la nôtre mais par un tout autre chemin, ce qui lui donne une portée plus générale. Ils étudiaient initialement l'évolution des taux de mutation (à ne pas confondre avec l'évolution de α , où nous supposons des taux de mutation fixes). Leur premier article sur la question combinait des approches théoriques et d'évolution expérimentale pour montrer que des changements de la taille des populations pouvaient inverser la direction de la sélection sur les taux de mutation. En bref, dans les grandes populations soumises à un stress, un génotype mutateur

augmente en fréquence sous l'effet d'une sélection de second ordre, c'est-à-dire d'une liaison génétique avec de nouveaux allèles favorables. En revanche, dans des petites populations, le mutateur est contre-sélectionné : la sélection n'est pas inopérante, elle change de direction. L'explication proposée est la suivante : quand la sélection est efficace, dans les grandes populations, les mutations délétères (induites par le génotype mutateur) sont efficacement éliminées, si bien que l'avantage conféré au mutateur par sa liaison génétique avec des allèles favorables l'emporte. Au contraire, dans les petites populations, la sélection contre les mutations délétères n'est plus suffisamment efficace et le mutateur se trouve contre-sélectionné. Dans l'article qui a suivi, les auteurs considèrent (comme nous avant d'avoir lu ces publications) avoir découvert par ce chemin un phénomène plus général, qu'il nomme une « inversion de signe » de la sélection en réponse à des variations de la taille des populations. Ils suggérèrent qu'un tel phénomène peut se produire si les conditions suivantes sont remplies : (1) si les valeurs sélectives associées à différentes valeurs d'un trait varient d'une manière ou d'une autre (à travers le temps, comme dans notre modèle, à travers les fonds génétiques, comme dans leur modèle initial, mais aussi, vraisemblablement, à travers l'espace, quand les individus se déplacent entre des environnements différents, même si cette dernière possibilité n'a pas été formellement traitée) ; (2) si la sélection tire le trait dans des directions opposées dans ces différents contextes ; (3) si la force de la sélection n'est pas la même dans les deux directions. À bien y réfléchir, ces conditions ne sont pas si restrictives, si bien que ce phénomène d'inversion de signe pourrait ne pas être anecdotique.

2.3. Hérité non génétique et évolution : point d'étape

À ce stade, j'espère ne pas avoir perdu mes lecteurs et lectrices dans les méandres de l'hérité non génétique, et de ses implications évolutives en relation avec ses taux de mutation élevés. Résumons donc ce résumé en quelques points essentiels :

- **Rajon & Charlat 2019** : Les modèles confirment l'intuition selon laquelle la contribution d'un support d'hérité à un phénotype non neutre peut être régulée par la sélection naturelle. Selon ces modèles, les supports instables pourraient contribuer de façon significative à des traits soumis à des variations environnementales fréquentes, mais très peu à des traits répondant à des contraintes environnementales stables.
- **Stage de Juliette Damiano** : Pour aborder ces questions avec une conception plus large de l'évolution adaptative, on peut s'engager sur le terrain des « paysage adaptatifs » ; la question se résume alors à chercher à comprendre les conséquences des taux de mutation sur l'évolution de la robustesse, qui contrôle, non pas la fréquence, mais la taille d'effets des mutations. En modélisant l'évolution de la robustesse comme « un trait en soi », on rencontre un choix difficile : cette propriété doit-elle être considérée comme inféodée au phénotype (à chaque phénotype, sa robustesse) ou au contraire comme un trait indépendant ? La robustesse évolue plus facilement en réponse au taux de mutation si elle est indépendante du phénotype.

- **Stage de Matéo Melki** : Pour éviter ce choix arbitraire, on peut développer un modèle plus mécanistique (et donc, dans un sens, moins abstrait, et plus réaliste) comme un réseau de régulation entre gènes. À partir d'un modèle simple à deux gènes, on montre que la robustesse peut être visualisée et mesurée à travers le réseau de tous les génotypes possibles, reliés par des pas mutationnels et caractérisés par leur phénotype. On constate alors que les systèmes instables évoluent, comme attendu, vers plus de robustesse, en ce sens que les individus se trouvent concentrés dans les régions centrales de larges clusters de génotypes montrant des phénotypes très proches, et à distance des zones de transitions entre phénotypes. Cependant, cette plus grande robustesse n'est pas un frein à l'adaptation, puisque les taux de mutation élevés permettent de se déplacer rapidement à travers le réseau des génotypes. Ce résultat pourrait constituer une piste pour expliquer la contribution majeure de mécanismes épigénétiques, relativement instables, à la régulation de l'expression des gènes.
- **Collaboration avec Vincent Calvez et Bastien Polizzi** : Les méthodes analytiques permettent de généraliser les conclusions principales de Rajon & Charlat (2019) à plus de deux supports d'hérédité. Elles indiquent par ailleurs que des architectures de traits composites en termes de taux de mutation (impliquant des contributions non nulles de plusieurs supports montrant des taux de mutation différents) sont presque toujours contre-sélectionnées. Les comparaisons des prédictions analytiques avec de nouvelles simulations révèlent un phénomène qu'une approche de dynamique adaptative permet de mieux comprendre : un support d'hérédité qui contribue peu au phénotype tend à accumuler du polymorphisme qui le rend mal adapté en moyenne ; ceci tend à limiter la sélection pour une plus grande contribution de ce support, même s'il est plus proche de l'optimum (si son taux d'accroissement à long terme est maximal). Les simulations révèlent aussi que la taille des populations peut affecter de manière déterministe la trajectoire évolutive, un phénomène finalement plus général, récemment identifié par une autre équipe et baptisé « inversion de signe ».

Et maintenant, où allons-nous ? Une première piste serait de chercher à confronter à des données empiriques la prédiction selon laquelle un trait ne devrait pas impliquer des supports montrant des taux de mutation différents. Même en restant dans le monde de la génétique, il est établi que différentes régions du génome sont sujettes à différents taux de mutation, selon des patrons compatibles avec l'hypothèse d'un certain ajustement entre le taux de mutation des gènes (ou même des régions au sein des gènes) et les contraintes sélectives auxquelles ils sont sujets (Rando & Verstrepen, 2007; Latrille *et al.*, 2017; Monroe *et al.*, 2022). Nous pourrions chercher à mettre en relation les architectures génétiques des traits et les taux de mutation. J'avoue ne pas être convaincu moi-même de la faisabilité d'une telle proposition, pour plusieurs raisons. D'une part, les architectures des traits ne sont connues que de façon fragmentaire. D'autre part, les taux de mutation entre gènes sont sans doute moins variables que dans nos modèles (sauf peut-être à considérer l'impact des répétitions sur la fréquence des

indels). Ce dernier point nous amène à la troisième raison : je ne suis pas convaincu que nos modèles soient véritablement à même de produire des prédictions quantitatives, et empiriquement testables. Ils permettent de révéler certaines logiques, certains processus potentiellement importants, mais reposent aussi sur des choix de modélisations toujours discutables, qui ne peuvent rendre compte de la complexité du réel.

Une seconde piste serait de creuser ce phénomène « d'inversion de signe ». Dans un premier temps, nous avons envisagé avec Etienne et Vincent de développer des modèles pour clarifier et éventuellement généraliser ce phénomène, avant de réaliser que d'autres travaillaient déjà dans cette direction. D'après Bourdieu (citant Fred Reif), une preuve, s'il en fallait, du caractère non purement désintéressé de la recherche, est cette déception systématique de voir un autre publier ce que l'on pensait avoir « découvert » (Reif, 1961; Bourdieu, 2002). D'un point de vue purement intellectuel, on devrait pourtant y voir une confirmation, un renforcement, et donc une source de satisfaction. Reconnaissons que ce n'est pas le sentiment dominant, en tout cas pas le sentiment premier... Mais tâchons de le dépasser. Le sujet reste stimulant, et ce cas de convergence avec l'équipe de Daniel Weinreich est peut-être un signe de son importance. Des échanges avec cette équipe pourraient peut-être mener vers une collaboration fructueuse. D'un autre côté, je dois reconnaître que ces considérations nous éloignent peut-être trop de la question initiale. Rester ouvert aux joies de la « sérendipité » (ces petits hasards scientifiques à saisir plutôt qu'à négliger) tout en évitant la dispersion : difficile équilibre ; en l'occurrence, nous n'avons pas encore tranché.

Une troisième piste consisterait justement à garder le cap : chercher à mieux comprendre les conséquences des taux de mutation de différents supports d'hérédité sur leur potentiel évolutif. À ce jour, j'ai la sensation plus ou moins diffuse de n'avoir pas fait le tour de la question. Chaque modèle théorique repose sur des choix particuliers, dont les implications sont difficiles à appréhender. À partir d'un modèle très abstrait, on espère traiter un problème de manière générale, mais on doit reposer sur des choix arbitraires (cf. le cas de l'indépendance entre robustesse et phénotype, ou celui de la conception de l'évolution adaptative comme « découverte de niches » ou comme « adaptation à un environnement changeant »). Les modèles mécanistiques permettent de solutionner ce problème, mais au prix d'une perte de généralité. Ainsi, le modèle en réseau de gènes suggère que les supports d'hérédité instables mènent à une robustesse accrue mais sans freiner l'adaptation. Quelle est la portée de ce résultat ? Il est peut-être spécifique à des mutations affectant de manière quantitative les relations de régulation (comme le font typiquement les marques épigénétiques). Le nombre de traits considérés est peut-être également critique : on sait que les taux de mutation sont inversement proportionnels à la taille des génomes, vraisemblablement du fait que la sélection place un seuil maximal au nombre de mutations par génome et par génération ; en d'autres termes, un taux de mutation élevé devrait devenir de plus en plus intolérable à mesure que le nombre de traits augmente. Ces remarques pourraient constituer les fondements de futurs développements, mais je garde aussi à l'esprit que, comme mentionné plus haut, l'approche générale est discutable : cette idée de comparer des supports d'hérédité à travers leurs taux de mutation

respectifs, en considérant « toutes choses égales par ailleurs » se heurte tôt ou tard au fait que les différents systèmes d'hérédité diffèrent à bien d'autres égards. Pourquoi considérer le taux de mutation comme une donnée de départ, un invariant constitutif de chaque mécanisme d'hérédité, plutôt que comme un aboutissement ? Pourquoi, par ailleurs, supposer un même schéma strictement Darwinien quand différents systèmes d'hérédité pourraient impliquer une part plus ou moins importante de processus Lamarckiens ? Pensons à l'évolution culturelle. J'ai assisté à des débats dans ce champ encore naissant, entre deux camps, deux perspectives. L'une (pour faire simple, celle de la biologie) propose d'emprunter les concepts de la biologie évolutive : mutations aléatoires, dérive et sélection. L'autre (pour faire simple, celle de la sociologie) porte son attention sur l'origine des nouveaux « traits culturels », les processus « mutationnels » en s'appuyant sur une évidence : dans le monde de la culture, les nouveaux traits n'apparaissent pas de façon aléatoire ; ils sont très clairement « dirigés », par un système qu'on pourrait appeler « l'intelligence » et qui vise globalement à améliorer les choses plutôt qu'à tout tester au hasard. Ces deux perspectives ne sont peut-être pas irréconciliables, mais elles reposent sur des fondements radicalement différents. Du côté des biologistes, le caractère aléatoire des mutations est un des fondements de la théorie Darwinienne de l'évolution, au point qu'à la moindre dose de directionnalité, certains en appellent à une « nouvelle synthèse » (Laland *et al.*, 2014). En principe, le caractère aléatoire des mutations n'est pas essentiel au processus Darwinien, puisqu'un allèle issu d'une mutation dirigée peut très bien être sujet à la sélection naturelle, mais il est essentiel à l'importance de la sélection, comme résumé par Etienne Danchin et Arnaud Pocheville (2016) : *“This tenet is essential in arguing for the sovereign explanatory power of natural selection as regards design. In the extreme case where variation is always maximally adaptive, there is, roughly speaking, no natural selection at all”*. De l'autre côté, les sciences humaines sont, à juste titre, arc-boutées contre l'idée d'un être humain (ou pourquoi pas, d'un être vivant en général) soumis à un déterminisme génétique implacable ; elles insistent pour reconnaître son caractère « agentiel », sa capacité à affecter sa manière d'être, son « phénotype ». Mettre un pied dans l'hérédité non génétique, c'est s'exposer à la difficulté de jongler avec ces deux perspectives. Je m'explique. Si je dis : « les traits culturels ne sont pas transmis avec autant de stabilité que les traits génétiques ; en d'autres termes ils montrent un taux de mutation plus important ; quelles en sont les implications évolutives ? » ; je m'expose à l'évidence à la remarque suivante : « certes, les traits culturels sont instables, mais à l'évidence, ils ne mutent pas de manière aléatoire et relèvent plutôt de processus Lamarckiens ». Pour dépasser le débat stérile, une approche intégrée semble nécessaire, et ces zones troubles sont peut-être une occasion de la développer. Je l'ai déjà mentionné, dans le débat pour ou contre la « théorie synthétique étendue », pour ou contre « le changement de paradigme en biologie évolutive », s'il faut choisir et s'expliquer en un seul mot, je suis contre : il y aurait trop à perdre à oublier la théorie standard (mutations aléatoires, dérive et sélection) comme fondement. En revanche, il me semble illusoire de dresser une frontière infranchissable le long du continuum des systèmes d'hérédité (encore un ;-)) dont les extrêmes pourraient être la génétique d'une part et l'évolution culturelle d'autre part. Tout

comme il peut y avoir une part d'aléatoire (de Darwinisme) dans les « mutations culturelles » il peut y avoir une part de Lamarckisme dans les mutations génétiques. Comme évoqué plus haut, cette possibilité est théoriquement établie (Rivoire & Leibler, 2014) et empiriquement soutenue, par exemple avec le cas CRISPR (Koonin, 2019). Au risque de me répéter, j'insiste : en fin de compte, tout *doit être* Darwinien, puisqu'un système Lamarckien ne peut pas sortir du chapeau : il doit reposer sur un processus Darwinien, un système ayant, par sélection naturelle, *appris à apprendre...* Au contraire, les conditions d'émergence d'une évolution Darwinienne nous semblent à priori plus rudimentaires et générales : un peu de reproduction, de variations héréditaires en fitness, et le tour est joué, la machine est lancée... Mais voilà une transition toute trouvée vers la prochaine partie, qui me mènera à reconnaître le caractère inachevé, voire paradoxal et illogique, de cette « petite recette facile de l'évolution Darwinienne ».

3. NSBeLife²³ : *Natural Selection Beyond Life* ?

Les biologistes de l'évolution ont tendance à voir dans leur théorie une explication de la vie elle-même. En cela, ils agacent légèrement certains spécialistes des origines de la vie qui leur opposent que « c'est plus compliqué que ça », qu'il faut des nucléotides, des membranes, des compartiments, des réactions enzymatiques, etc... C'est en cherchant à éviter cette équation trop polémique (*vie = évolution*) que j'ai commencé à travailler sur l'origine de l'évolution en elle-même. Cet angle peut être à la fois perçu comme plus modeste ou plus ambitieux. Plus modeste, si vous considérez l'évolution par sélection naturelle comme une propriété du vivant parmi d'autres (Ruiz-Mirazo *et al.*, 2014). Plus ambitieux, si vous concevez l'évolution comme le phénomène général, et la vie terrestre comme un cas particulier (Goldenfeld & Woese, 2011). Je tends assez naturellement vers la seconde perspective, vers l'hypothèse selon laquelle l'évolution par sélection naturelle devrait, ou pourrait au moins en principe, se produire dans d'autres systèmes physico-chimiques. Et si une telle généralisation est possible, si d'autres systèmes évoluent par sélection naturelle, pourrions-nous être amenés à changer notre manière de les aborder, de les « comprendre », en empruntant à la biologie sa « grille de lecture » si spécifique : celle de la fonction ?

Revenons sur cette notion de fonction. Si je disais « l'œil est fait pour voir », on pourrait me taxer de finalisme en arguant que « non, l'œil permet de voir mais n'a pas été conçu dans cet objectif ». Je pourrais ajouter alors que cette formulation, « permet de », ne capture pas les relations de causes à effets entre « l'œil » et « la vision » ; qu'elle est appropriée dans la phrase « le caillou permet de casser la noix », mais clairement insuffisante dans la cas de l'œil. J'insisterais donc : « l'œil est fait pour voir, et j'ai sous la main une explication raisonnable et non surnaturelle à cette assertion : l'évolution par sélection naturelle ». Bref, j'exposerais ce

²³ Qu'on me pardonne ce goût pour les acronymes, maladie du chercheur moderne. En l'occurrence, l'acronyme est essentiel : il me laisse au moins l'illusion que ce projet existe. Il n'est pas explicitement financé ; son équipe est fluctuante ; ses directions sont incertaines, puisqu'il s'agit explicitement de chercher à formuler les bonnes questions (avant de pouvoir envisager d'y répondre). Mais il a un acronyme, donc il existe.

que Jacques Monod nomme la « téléonomie », pour la démarquer du « vrai finalisme », la « téléologie » ; j'exposerais ce que j'ai tendance à nommer la « pensée fonctionnaliste », la compréhension d'un objet à la lumière de ses conséquences, l'explication de sa « structure » à la lumière de sa « fonction » (Pittendrigh, 1958; Monod, 1970)²⁴.

Voici la proposition centrale du projet NSBeLife : si (1) la sélection naturelle peut se produire dans d'autres systèmes physico-chimiques que le vivant, et si (2) la sélection naturelle justifie et valide la pertinence de la pensée fonctionnaliste, alors (3) cette pensée fonctionnaliste pourrait être mobilisée de façon justifiée et pertinente pour étudier ces systèmes. Soyons clairs, cette proposition, celle d'envisager des propriétés physiques comme « faites pour » frise l'hérésie. Je reconnais son caractère glissant. Mais pour qu'elle soit définitivement écartée, il faudrait qu'au moins une des deux conditions ci-dessus soit exclue, ou en d'autres termes qu'une de ces deux propositions contraires soit correcte : (1) le principe d'évolution par sélection naturelle est inféodé à la biologie en ce sens qu'il repose sur ses axiomes, ses grands pré-supposés (l'individu, la reproduction, ...) ; chercher à l'en exporter est par conséquent un contre-sens épistémique et une impasse scientifique ; (2) sélection naturelle ou pas, la pensée fonctionnaliste est toujours fondamentalement fallacieuse ; elle n'est qu'une métaphore dont on surestime la valeur heuristique ; plutôt que de chercher à l'exporter vers la physique et la chimie, il serait raisonnable de s'en débarrasser une bonne fois pour toutes. Je me trouverai peut-être un jour, et avec joie, convaincu par une de ces propositions, mais je n'en suis pas là.

3.1. Un résumé du colloque de Cargèse

J'ai relaté un peu plus haut l'histoire de cette réunion. Elle était au programme d'un projet, déposé auprès de la MITI du CNRS²⁵, mais finalement non financé. Si elle a pu malgré tout se tenir, c'est essentiellement grâce au soutien matériel et aux encouragements de l'Institut d'Études Scientifiques de Cargèse. Elle a été l'occasion de réunir 15 personnes d'horizons disciplinaires variés pour aborder les questions résumées ci-dessus, et de marquer un point de départ au projet, de poser un premier jalon, à travers une publication qui en a résumé les principaux aboutissements (Charlat *et al.*, 2021). Cet article ne rend pas compte des discussions de façon exhaustive, mais il représente « ce qui a résisté » aux droits de veto laissés à chacune des disciplines représentées. Toute la difficulté a donc été d'atteindre un consensus interdisciplinaire qui ne se réduise pas à un maigre « plus petit dénominateur commun ». Il me semble que l'exercice a été réussi, et que ce texte évite les ornières d'une analyse qui aurait traité le problème sous un seul angle. En substance, en voici le contenu.

L'introduction vient s'appuyer sur l'apparent caractère « algorithmique » du principe de sélection naturelle tel que formulé par Lewontin (1970) : une liste de conditions nécessaires et

²⁴ Internet m'apprend que le terme de « téléonomie » n'a pas été introduit par Monod mais par Colin Pittendrigh (1958)

²⁵ la « Mission pour les Initiatives Transverses et Interdisciplinaires »

suffisantes, qui nous invite à explorer la possibilité que ces conditions puissent être remplies en dehors du vivant, en précisant « qu'en dehors du vivant » signifie plus « qu'en dehors de la biologie » puisque sont exclus de ces réflexions les systèmes *dérivés* du vivant mais étudiés par d'autres disciplines, comme la sociologie, la linguistique ou l'informatique²⁶.

Puis la première partie de l'article est un survol synthétique de la diversité des « systèmes protobiotiques » que nous définissons comme tout modèle, expérimental ou théorique, développé pour comprendre l'émergence du vivant. Nous montrons que dans ces systèmes, pourtant définis à priori dans cet objectif, la possibilité d'évolution par sélection naturelle est loin d'être consensuelle. Ce constat nous suggère que la difficulté, celle de générer des systèmes « capables d'évolution Darwinienne », ou même de les concevoir en théorie, est plus conceptuelle que technique : il n'existe pas à l'heure actuelle de cadre consensuel pour s'accorder sur ce que serait précisément un tel système. Pour qu'un tel cadre soit développé, nous suggérons d'adopter une perspective continue plutôt que catégorielle : il s'agirait de mesurer le *degré* d'évolution darwinienne d'un système plutôt que de marquer une limite franche entre les systèmes Darwiniens et les autres. Cette hypothèse de « continuité » vient rappeler les multiples propositions récentes de troquer de vaines tentatives de « définir le vivant » pour des approches visant à mesurer un « degré de vie » (de *liveness*) (Bruylants *et al.*, 2011; Sutherland, 2017; Heams, 2019; Jeancolas *et al.*, 2020; Malaterre & Chartier, 2021).

La seconde partie de l'article vise à faire le point sur les tentatives passées de décrire l'évolution par sélection naturelle sous l'angle de la physique, en particulier à travers le cadre conceptuel des « structures dissipatives », proposées par Ilya Prigogine comme un large ensemble de systèmes thermodynamiques ouverts, hors équilibre car nourris d'une énergie venue de l'extérieur, et dont les êtres vivants seraient des représentants parmi d'autres (Prigogine, 1969; Glansdorff & Prigogine, 1971). Ce cadre a également été envisagé pour décrire les populations en évolution, sous l'effet de la sélection (Allen, 1976). Peut-on y voir la possibilité de placer l'évolution Darwinienne dans un ensemble plus large de phénomènes physiques ? En bref, notre réponse est « non » : si les structures dissipatives possèdent bien des propriétés thermodynamiques communes, aucun principe général ne permet de les appréhender comme une véritable « classe » de phénomènes physiques (Landauer, 1975). Dit autrement : reconnaître un système comme structure dissipative n'apporte pas de solution pour en caractériser la dynamique. Les travaux de Prigogine et consorts n'ont notamment pas abouti à la formulation d'un « principe variationnel », selon lequel la maximisation ou la minimisation

²⁶ Notons que cette exclusion, cette restriction du champ d'investigation à celui des systèmes physico-chimiques, a fait débat. J'en ai été un des principaux soutiens ; non que j'exclue les possibilités d'incursion de la théorie de l'évolution dans les sciences humaines mais plutôt, au contraire, parce que ces incursions me semblaient trop évidentes, trop « faciles », dans des systèmes déjà identifiés comme vivants. Je reconnais aujourd'hui une certaine naïveté dans cette position, tant ces tentatives se révèlent ardues, comme j'ai pu le constater à l'occasion d'un autre colloque, organisé dans le cadre du projet GenDar, sur lequel je reviendrai un peu plus loin. Je vois à présent ces difficultés comme révélatrices d'un problème général, que nous avons également rencontré en portant notre attention du côté des sciences physico-chimiques : la théorie de l'évolution est plus étroite qu'elle n'en a l'air, plus fille que mère de la biologie.

d'une grandeur physique permettrait de prédire ces dynamiques. Je reviendrai un peu plus loin sur les difficultés plus générales d'une articulation explicite entre la physique et la sélection naturelle, à propos d'un chapitre de livre en cours de publication.

L'angle de la troisième partie de l'article est celui de la biologie évolutive : si nous envisageons d'appliquer un raisonnement Darwinien en dehors du vivant, tâchons d'abord de formaliser ce raisonnement, de le décrire en des termes à la fois précis et généraux ; précis, pour éliminer si possible toute ambiguïté, et généraux, pour que ce raisonnement soit applicable hors de son champ d'origine. Nous avons identifié deux grandes formulations du principe d'évolution par sélection naturelle²⁷. La première est mécanistique, ou causale : c'est la « recette de l'évolution » mentionnée plus haut ; elle porte sur ses causes, ses conditions nécessaires et suffisantes. La formulation de Lewontin en constitue une version célèbre et abondamment discutée (Lewontin, 1970; Godfrey-Smith, 2009). La seconde est l'équation de Price (1970) qui a également fait couler beaucoup d'encre (Frank, 1995; Lehtonen *et al.*, 2020) *en vertu* de son caractère abstrait et général et *à cause* de son caractère tautologique. Elle est phénoménologique en ce sens qu'elle ne repose sur aucun mécanisme particulier, et porte sur les *conséquences* de la sélection naturelle, formalisées en termes statistiques comme une covariance à travers le temps entre la valeur des traits et leur abondance, leur fréquence. Nos analyses de ces deux formulations nous mènent à la conclusion qu'en l'état, aucune n'est suffisamment générale pour être « exportable » en dehors de la biologie. Les obstacles sont multiples, mais nous en pointons un en particulier, implicite et pourtant fondamental : l'individu. L'approche causale nous parle de « variations héritables en fitness » : aucun de ces concepts n'a lieu d'être sans tenir pour acquises certaines entités, certaines unités, les individus, qui composent des populations. L'approche phénoménologique se heurte au même écueil : si l'équation de Price permet de formaliser la sélection naturelle à travers la covariance entre « valeurs de traits » et « abondance », elle n'indique pas comment identifier les unités pertinentes, les individus. Ainsi, quelle que soit l'approche considérée, l'existence des individus est une condition initiale indispensable à l'application du raisonnement Darwinien. Pourtant, comme je l'ai exprimé à de multiples reprises dans ce manuscrit, l'individu est par ailleurs conçu comme une échelle d'organisation ayant accumulé des traits adaptatifs à son échelle, c'est-à-dire comme un *résultat* de l'évolution. Voici un paradoxe : l'individu apparaît à la fois comme un ingrédient essentiel et un aboutissement du processus Darwinien.

J'ai ressenti un certain plaisir, une surprise naïve, en constatant que cette incursion hors de mon terrain habituel, hors de la symbiose et des conflits génétiques, n'en était finalement pas une : en cherchant à mieux comprendre la nature même du processus évolutif, je me suis retrouvé nez à nez avec le titre de ce manuscrit, avec l'individu, et ses contours flous... Je ne crois pourtant pas avoir particulièrement orienté les discussions dans cette direction : à Car-gèse, et lors des échanges qui ont suivi, nous avons collectivement reconnu comme un obstacle

²⁷ L'exigence d'un formalisme général exclut d'emblée les modèles plus spécifiques de la génétique des populations

majeur la difficulté de conceptualiser l'individu *sans* faire appel au principe de sélection naturelle. Bien sûr, la place centrale et la complexité du concept d'individu sont déjà reconnues en biologie évolutive, notamment à travers la littérature portant sur les niveaux de sélection (Maynard Smith & Szathmáry, 1995; Okasha, 2006; Bouchard & Huneman, 2013). Mais ces travaux visent à conceptualiser l'individu le plus justement possible *à partir* de la théorie de l'évolution, alors que notre analyse nous mène à conclure que le problème est plus fondamental, dans la mesure où la théorie de l'évolution *repose* sur le concept d'individu. Repérer ce paradoxe a constitué à mes yeux l'apport central de nos réflexions : la tentative d'exporter le principe de sélection naturelle hors de son champ vient mettre en lumière une relation de poule à œuf entre l'individu et l'évolution. Une telle intrication est possiblement problématique d'un point de vue épistémique. Nous pouvons nous accorder sur le caractère opérationnel de la théorie actuelle, telle que formulée par Price ou Lewontin : à l'évidence, sa pertinence pour rendre compte de l'évolution telle qu'elle se produit aujourd'hui n'est plus à démontrer. Mais il ne faudra plus la considérer et la présenter (comme je le faisais il y a quelques années) comme un trait d'union explicite et intelligible entre les sciences physico-chimiques et la biologie. C'est précisément ce statut de « trait d'union », cette (im)possible articulation entre la biologie et la physique à travers le principe de sélection naturelle, que nous avons plus récemment questionné dans un chapitre d'ouvrage (Charlat *et al.*, in press).

3.2. La sélection naturelle est-elle physique?

En tant que partenaire du projet franco-allemand GenDar (« *The Explanatory Scope of Generalized Darwinism: Towards Criteria for Evolutionary Explanations Outside Biology* »), financé par l'ANR et porté par Philippe Huneman et Thomas Reydon, j'ai été invité à participer à une réunion de lancement, un colloque dont l'aboutissement serait un ouvrage collectif, un état de l'art sur ces questions. Cette proposition a donné suite à une nouvelle collaboration avec Thomas Heams et Olivier Rivoire, pour tâcher de répondre à la question suivante : « *Is natural selection physical ?* ». Il y a là, bien sûr, un petit jeu sur les mots, une très légère provocation : si le lecteur reste temporairement crispé sur le truisme selon lequel « tout est physique ! », il réalisera rapidement que la question est d'ordre épistémique, et comprendra ce titre dans sa version longue et sous-entendue : « La théorie de l'évolution par sélection naturelle peut-elle trouver une place au sein des sciences physiques ? Peut-elle au moins être explicitement articulée avec une théorie physique ? ».

Ce travail a été une nouvelle occasion de mesurer les joies et les douleurs de l'interdisciplinarité : penser sous plusieurs angles, c'est se donner la possibilité d'explorer de tous nouveaux chemins et d'éviter des ornières, mais au risque de rencontrer des incompréhensions mutuelles, parfois persistantes si l'on ne sait en identifier les causes profondes. Nous partageons un socle commun, une même exigence de logique et de clarté, mais nos bagages (et nos limites) disciplinaires semblent nous rendre partiellement aveugles et sourds, incapables de pleinement saisir tel ou tel argument, ou en tout cas d'en mesurer toute l'importance. Il ne

s'agit pas de noircir le tableau. J'aime cet effort : reconnaître d'abord précisément ce que je ne comprends pas, pour finalement le comprendre ; ou à l'inverse, préciser ce que je comprends et le traduire dans un autre langage, pour finalement être compris. Mais j'aime moins piétiner sur mes positions, dans une posture de « soldat » plutôt que « d'éclaireur » pour reprendre une métaphore de Julia Galef (2021). Il y a donc eu, et il y aura encore, des jours avec et des jours sans : nombres de nos échanges nous ont apporté un regard clarifié, et sans doute original, sur certaines questions importantes ; mais certaines propositions n'ont pas mené au consensus, et ne figurent pas dans le texte final. Je vais tâcher d'en résumer les grandes lignes, en mentionnant au passage certaines idées qui *auraient pu* y figurer...

Pour répondre à cette question « La sélection naturelle est-elle physique ? », nous avons cherché dans un premier temps à établir une typologie des « articulations » entre différents principes physiques, pour mieux saisir les contours de ce champ disciplinaire. On pourrait nous opposer un point de vue pragmatique selon lequel aucune discipline n'est définie à priori : une théorie devient « physique » dès lors que les physiciens en font usage. Je me sens assez proche d'une telle perspective, notamment quand je propose d'explorer la pertinence de « la sélection naturelle à l'usage des physiciens ». Mais quand bien même nous l'adopterions pleinement, il resterait pertinent de chercher à préciser les propriétés qui caractérisent les principes dont les physiciens s'emparent. Dans cette optique, nous proposons que les principes physiques comprennent nécessairement (1) des prémisses (des conditions, des objets) et (2) une règle (ce qui arrive aux objets quand les conditions sont réunies). Notre « typologie des articulations entre principes physiques » s'inscrit dans ce schéma : certains principes sont articulés à travers « leur règle » (l'une découle de l'autre, ou de la composition de deux autres), d'autres à travers leurs prémisses (qui sont définies à partir d'un autre principe). À partir de cette typologie, nous suggérons que certains principes, comme le théorème de Shannon (qui fonde la théorie de l'information) ont pu voir le jour en dehors de la physique pour y trouver secondairement une place reconnue. Nous nous penchons ensuite sur le cas de la sélection naturelle. Sans avoir atteint un consensus sur l'ensemble de l'argumentaire, nous avons pu nous accorder sur un point essentiel : la conclusion selon laquelle le principe de sélection naturelle, en l'état, ne pourra pas connaître une telle trajectoire. Le raisonnement que j'ai eu tendance à appuyer est le suivant : les formalisations actuelles du principe de sélection naturelle ne se décomposent qu'en apparence sous formes de prémisses (les conditions de Lewontin) et de règle (l'équation de Price) dans la mesure où les prémisses reposent sur des concepts qui font référence à la règle elle-même (suivez mon regard vers les individus et leur contour flou). Un autre raisonnement, menant finalement à la même conclusion est le suivant : on peut définir des instanciations de la sélection naturelle en des termes purement physiques (par exemple, des polymères d'acides aminés, qu'on soumettrait à une évolution expérimentale), et on peut formuler des « règles » pour décrire cette évolution, mais ces règles dépendent de nombreux détails du système (comme ses taux de mutation), si bien qu'elles ne constituent pas *la* règle générale.

Si, comme je le pense, ce « constat d'échec » est une avancée, quelles en sont les perspectives ? La plus modeste, peut-être la plus fondée épistémologiquement, peut-être la plus frustrante, serait d'accepter une forme d'étanchéité entre les sciences physiques et la biologie ; de les reconnaître finalement, à la manière de Gould à propos de la religion et la science, comme des NOMAs « des magistères non recouvrants » ; de cesser de chercher dans l'évolution un processus et une théorie qui transcenderait la biologie. N'est-il pas finalement naïf de considérer que des champs scientifiques portant sur des objets reconnus à priori (c'est-à-dire, en toute subjectivité) comme différents (les êtres vivants versus les autres) devraient nécessairement être explicitement « articulables » selon une même logique ? Cette question nous mène vers des considérations épistémiques. Si j'admets une distinction irréductible entre « le monde » et « ce que je peux dire du monde », si les théories scientifiques ne sont pas « vraies » mais seulement efficientes, je dois bien pouvoir admettre aussi les limites de leurs champs d'applications, et ne plus chercher à les rendre explicitement compatibles. Je me résoudrai peut-être à cette conclusion, mais pour l'heure, entre « le deuil de la vérité » et « le deuil de la cohérence », il y a un pas que je ne suis pas prêt à franchir... D'accord pour « peindre le tableau du monde », mais pas pour en rester éternellement à deux tableaux juxtaposés²⁸ : d'un côté une théorie de l'évolution strictement inféodée au monde vivant, dont on s'accorderait tant bien que mal à reconnaître les contours ; de l'autre une théorie du monde physico-chimique, étrangère à la première. Bien sûr, il y a de la physique et de la chimie dans la biologie, dans les structures moléculaires, les équilibres enzymatiques etc... Ces articulations-là existent, celles de la biophysique et de la biochimie, mais rien sur l'émergence du phénomène, sinon un fossé de perplexité. Comblar ce fossé, relier ces deux tableaux, voici la seconde perspective. Dans notre article, nous l'avons simplement esquissé en exprimant la possibilité toute théorique d'une « méta-règle », une théorie de l'évolution qui ne dépendrait plus d'elle-même, qui donnerait naissance aux individus, mais sans s'y référer ; qui révélerait explicitement les limites et la pertinence de la grande métaphore biologique, celle de l'avatar, de la fonction. Aussi vague soit-elle, je vois cette hypothèse d'une « métaévolution » comme un point de fuite de mes recherches, et de ce manuscrit. J'y reviendrai donc bientôt, quand il s'agira de conclure.

3.3. Perspectives

Comment poursuivre ce projet, qui ne s'appuie sur aucun financement, aucune équipe officiellement constituée ? Cette absence de cadre est déstabilisante, mais elle est aussi une chance : le champ est libre ; à chaque étape, la direction à prendre est celle que l'on choisit. Et il me

²⁸ Il y a peut-être encore beaucoup de naïveté à croire que la « science » pourrait se résumer à ces deux tableaux, « le biologique et le physico-chimique »... Que dire des multiples « sciences humaines » qui se sentiraient vraisemblablement à l'étroit dans le tableau biologique ? Tout en reconnaissant à ces champs leur spécificité et leur autonomie, c'est à dire sans ambition assumée d'une hégémonie biologique, je les perçois comme mieux articulés avec la biologie que la biologie ne l'est avec la physique et la chimie. Il me semble en effet que les transitions entre le biologique d'une part, et d'autre part le psychologique, le linguistique ou le social peuvent s'ancrer dans une perspective évolutive commune, produisant leurs conditions d'émergence.

reste l'essentiel : une véritable curiosité et des partenaires enthousiastes. Voici quelques pistes.

Clarifier le problème du « premier répliqueur ». Je réalise que j'aurais pu traiter plus haut un aspect particulier du problème, en abordant la question suivante : pourquoi ne pas considérer (tout simplement) la possibilité que la première échelle d'individualité soit celle d'une macromolécule autorépliquative, un « répliqueur » ? Pour tout généticien, c'est pourtant l'hypothèse première, celle qui semble aller de soi « *the genes-first hypothesis* » (Bernhardt, 2012; Adamski *et al.*, 2020) : si une telle molécule peut apparaître par chance dans une « soupe primitive », le paradoxe semble résolu. Il nous manque les détails, mais nous avons le principe : nous expliquons l'individu, puisque les liaisons covalentes donnent à ce système une cohésion, un contour ; et nous expliquons l'émergence de l'évolution par sélection naturelle, puisque nous avons les individus, et avec eux la variance héritable en fitness. Je tends à m'écarter de plus en plus de cette perspective, pourtant séduisante, pour plusieurs raisons que je vais tâcher de préciser (tout en reconnaissant que mes idées sur la question restent encore en partie floues ; c'est bien en cela que je vois ce thème comme une perspective). Ma première critique porte sur la forme de cette proposition : trop belle pour être vraie, et trop directement héritée d'une conception de l'individu biologique centrée sur son génome, sur « l'information ». Elle me rappelle la théorie de la préformation qui a précédé la génétique et la biologie du développement pour expliquer pourquoi les chats ne font pas des chiens : il suffisait, avec la théorie de préformation, de supposer que les spermatozoïdes de chats contiennent des chats miniatures. Quelques siècles plus tard, nous avons reconnu que les générations se suivent et se ressemblent en passant pourtant par des stades radicalement différents, impliquant des méioses, des mitoses, des différenciations cellulaires, etc... De façon analogue, l'idée selon laquelle l'évolution aurait pu commencer avec des individus bien circonscrits me semble douteuse ; et douteuse également l'idée que ces premiers individus aient été composés d'acides nucléiques. C'est donner trop de crédit à l'idée que l'individu biologique se résume à son génome, que le reste n'est qu'un véhicule, un avatar. Ma seconde critique porte sur le caractère discontinu de cette proposition, cette idée d'une apparition soudaine du répliqueur, qui déroulerait d'un seul coup le tapis rouge de l'évolution et avec lui de la biologie, et de la pensée fonctionnaliste. J'ai déjà évoqué plusieurs fois mon goût pour les continuums et cette hypothèse qu'aucun arrêt sur image ne permettrait de caractériser avec précision le début de la vie, et avec elle de l'évolution. Il me semble, mais c'est avant tout une intuition, que s'il y a bien quelque chose de juste dans cette théorie de l'évolution par sélection naturelle, si cette théorie capture des éléments clefs du monde réel, alors elle doit pouvoir se décliner le long d'un continuum. Notons que cette hypothèse de continuité n'est pas à opposer à celle d'une émergence « rapide » de l'évolution biologique, puisque tout est question d'échelle. Elle s'oppose plus précisément à celle de son émergence « instantanée », une hypothèse qui ne supposerait pas ces intermédiaires inclassables, ni simplement physico-chimiques, ni clairement biologiques. En d'autre terme, elle s'oppose à la proposition d'une barrière radicale (« ontologique » ?) entre les objets de ces

disciplines, qui serait plus qu'une « simple » barrière épistémique, entre les disciplines elles-mêmes. Ma troisième critique porte sur le caractère trop spécifique de cette solution. Supposons que la vie terrestre ait effectivement émergé via l'apparition d'un hétéropolymère répliqueur. Ceci impliquerait-il que le processus d'évolution par sélection naturelle ne pourrait reposer que sur une telle chimie ? Cette proposition me semble trop étreiquée pour être correcte, et si une solution plus générale existe, une manière plus générale de penser l'émergence de l'évolution, pourquoi supposer que la vie ait emprunté le chemin particulier du répliqueur ? La quatrième critique n'est pas de moi. Elle se fonde sur le « paradoxe de Eigen » (Eigen, 1971), qu'on peut résumer de la façon suivante. Il existe une limite (même s'il est difficile de la préciser) à la complexité d'un répliqueur qui apparaîtrait « par hasard » (c'est-à-dire, *sans* contribution préalable de la sélection naturelle). Cette limite de complexité impose une limite à sa précision enzymatique, c'est-à-dire à la fiabilité de cette « première réplication ». Et cette limite de précision impose une limite à ses possibilités d'évolution, d'accroissement en complexité (c'est-à-dire, s'agissant par exemple d'un hétéropolymère tel que l'ARN, une limite de longueur). En bref, les premiers répliqueurs étaient *nécessairement* trop imprécis pour augmenter en longueur tout en échappant au « *mutational meltdown* », c'est-à-dire à une dégradation totale par accumulation de mutations délétères. Tout est dans le « nécessairement » : on est évidemment tenté d'imaginer que les quelques décennies de recherche sur le sujet (qui n'ont abouti à aucune solution théorique à ce problème, encore moins empirique cela va sans dire) ne sont rien en comparaison de l'immensité d'une vraie planète terre ; on est tenté d'imaginer que beaucoup de temps et beaucoup d'espace ont pu suffire à l'émergence d'un très improbable « premier répliqueur très fiable ». Je reconnais être tenté aussi, et pour l'heure, je ne suis pas *absolument* convaincu que ce paradoxe constitue un argument irréfutable contre l'hypothèse du premier répliqueur. Une variante, qui constituerait la solution d'un généticien des populations (et reste, à ce titre, sujette à mes trois premières critiques) repose sur la solution trouvée par les êtres vivants actuels au problème du fardeau de mutation : la recombinaison. Szathmáry et Maynard-Smith (1995) proposent par exemple que les premiers génomes ont pu être composés de multiples répliqueurs non liés. Mais une autre solution, plus radicale, consiste à abandonner l'idée même selon laquelle l'émergence de l'évolution par sélection naturelle reposerait sur des répliqueurs, sur des molécules capables de se répliquer elles-mêmes, pour se tourner vers une tout autre manière d'envisager la chose : la réplication, cette transmission d'une information à travers le temps, serait un phénomène intrinsèquement collectif, un cycle autocatalytique impliquant de multiples réactions (Eigen & Schuster, 1977; Kauffman, 1986; Vasas *et al.*, 2012). Pour comprendre cette notion de cycle autocatalytique, il suffit de prendre conscience que les génomes actuels ne sont pas des répliqueurs, mais forment *avec* les protéines un cycle autocatalytique, dans un couplage où la production de chacun dépend de l'autre. On se rapproche, avec cette idée d'une « réplication collective », de la proposition du « *metabolism first* », et à travers son opposition avec la « *genes-first hypothesis* », on comprend le fondement d'une controverse qui structure largement ce champ de recherche (Shapiro, 2006; Orgel, 2008; Vasas *et al.*, 2010). L'hypothèse d'un commencement collectif

démultiplie le champ des possibles : dans une soupe chimique quelconque, il suffit d'un peu de relations de catalyses croisées pour faire émerger de tels cycles. Mais le collectif replace au centre une question épineuse, celle de l'individu. En bref, l'hypothèse du « premier réplicateur » règle la question de l'émergence de l'individu, en supposant qu'il a pu un jour sortir du chapeau, mais se heurte à des problèmes théoriques majeurs, au point qu'elle ressemble à une impasse, trop naïvement calquée sur le vivant actuel. L'hypothèse alternative, selon laquelle l'individu résulterait fondamentalement d'une association, d'un changement d'échelle, rencontre également des obstacles ; mais ces obstacles m'apparaissent plutôt comme des ouvertures, vers une terre de recherche potentiellement fertile.

Expliquer « l'émergence de l'individu ». Supposons donc que l'hypothèse du premier réplicateur est incorrecte. Nous voici avec l'objectif de décrire l'émergence des individus sans supposer une échelle d'individualité inférieure. Il me semble que le problème n'a jamais été exploré en ces termes (mais je reconnais qu'à ce jour, ma connaissance de cette littérature est encore trop limitée pour exclure des précédents). On cherche parfois à formuler des étapes très préliminaires de l'évolution à travers l'évolution de la coopération (Levin *et al.*, 2020) mais dans ce type de modèle, le raisonnement repose encore sur des réplicateurs. Je rejoins néanmoins cette approche sur un point : difficile de ne pas imaginer que d'une manière ou d'une autre, l'émergence de l'individualité n'ait pas reposé sur les grands principes de l'évolution de la coopération. Ces principes, je les ai mentionnés plus haut (cf. conflits et coopération) en proposant de les résumer en un seul : la dépendance. L'idée (trop vague à ce stade pour donner lieu à un modèle explicite, mais c'est l'objectif poursuivi) serait la suivante. D'abord des éléments interdépendants *du fait* d'une structuration spatiale du milieu. Puis une forme d'internalisation de cette structuration spatiale, une compartimentation devenant plus contrôlée que subie (par exemple, au hasard, une membrane lipidique dont la formation serait catalysée par des éléments internes). Une fois la cohésion internalisée, une boucle de rétroaction positive pourrait s'enclencher vers une sélection naturelle de plus en plus efficace : il deviendrait possible de *sélectionner* les systèmes les plus cohésifs, et donc les plus aptes à évoluer vers plus de coopération, plus d'interdépendance, vers quelque chose qui commencerait à ressembler à un *organisme*, un tout composé de parties fonctionnelles et complémentaires. Sans doute sous l'influence d'Ellen Clarke (2016), je conçois donc ce processus comme portant essentiellement, non sur les *adaptations* observables à une certaine échelle, mais sur des « facteurs d'individuation » venant maximiser l'efficacité de la sélection à un niveau émergeant. En ce sens, ce scénario donne une place centrale à la sélection de second ordre, et rejoint la proposition de Godfrey-Smith (2009) selon laquelle le degré d'internalisation des traits (par opposition aux contraintes environnementales) constituerait une des dimensions essentielles du « degré de Darwinisme » d'un système.

Expliquer l'individu sans décrire son histoire. La faute sans doute à mon bagage disciplinaire, j'ai du mal à envisager qu'on puisse comprendre des objets sans comprendre leur histoire, sans

reposer sur une approche diachronique : si les causes précèdent les effets, il me semble que tout phénomène est avant tout une histoire, un enchaînement d'évènements, que nous cherchons à décrire, si possible en dégagant des règles générales. Mais cette perspective a évidemment ses limites. Ainsi par exemple, j'ai tendance à négliger les détails de tel ou tel mécanisme à l'échelle moléculaire, alors que ces détails viennent évidemment nourrir la compréhension globale d'un système. De la même façon, des approches synchroniques de l'individu pourraient être mobilisées, non pour comprendre d'où ils viennent, mais pour mieux les décrire, et peut-être mieux les détecter. Dans cette perspective, je tends à distinguer l'individu de « l'organisme », terme que j'ai défini quelques lignes plus haut comme « un tout composé de parties fonctionnelles et complémentaires ». Je vois « l'organisme » comme l'individu abordé sous un angle synchronique. Il y a, sans aucun doute, une littérature sur ces approches, que je dois encore l'explorer, pour y découvrir peut-être les bonnes « métriques », celles qui permettraient, par exemple dans un modèle simulant le scénario esquissé ci-dessus, de rechercher et reconnaître les « organismes », de mesurer leur degré d'individuation... ? Dans le même ordre d'idée, j'ai constaté, sans tout comprendre, que la théorie de l'information offrait un moyen d'aborder la question de l'individualité en dehors de la théorie de l'évolution (Krakauer *et al.*, 2020). Il faudrait, il faudra, d'une façon ou d'une autre, explorer aussi cette voie, même si elle mène à l'évidence hors de mon champ de compétences...

Préciser les conditions d'application et la valeur heuristique de la pensée fonctionnaliste. J'ai beaucoup parlé de fonction, en tenant pour acquis que ce concept *découle* d'un processus Darwinien. Mais là encore, l'approche diachronique n'est pas la seule envisageable. Chez mes plus proches voisins, les écologues, je constate notamment un usage de la fonction qui m'est à ce jour encore essentiellement étranger : que veulent dire les écologues (fonctionnels) quand ils parlent de « fonctions » au sein des écosystèmes ? Voici encore un sujet donnant régulièrement lieu à des dialogues de sourds. D'un côté, des évolutionnistes dans mon genre, qui reposent sur une conception étiologique (diachronique) de la fonction, prise comme synonyme « d'adaptation ». De l'autre, les écologues, qui ont sans doute de bonnes raisons d'utiliser ce terme (ce concept, mais quel concept exactement ?) même si à ce jour je ne comprends pas très bien ces raisons. Est-ce à dire que mes collègues *supposent* des unités de sélection sous-jacentes ? Ou peut-être qu'ils ne les supposent pas, même si de telles unités existent, sans quoi le concept de fonction serait inopérant ? Suivant ce raisonnement, plutôt que de chercher *d'abord* des systèmes évoluant par sélection naturelle pour *ensuite* les étudier sous un angle fonctionnel, pourrait-on procéder dans l'autre sens : identifier *d'abord* des systèmes (en l'occurrence, des écosystèmes) où la pensée fonctionnaliste est reconnue pour sa valeur heuristique (laquelle ?) pour *ensuite* chercher les unités de sélection, les processus Darwiniens ? Ou faudrait-il au contraire reconnaître que la pensée fonctionnaliste peut avoir une valeur heuristique (laquelle ?) même dans des systèmes non Darwiniens ? J'aurai bientôt l'occasion d'aborder ces questions, lors d'une demi-journée de discussion collective au LBBE, à laquelle j'ai convié Matteo Mossio, qui a travaillé la question de la fonction sous un angle philosophique, et

Manuel Blouin, Professeur en écologie (fonctionnelle) et actuellement doctorant en philosophie des sciences, avec Matteo et Philippe Huneman. Matteo et ses collègues ont développé une conception *organisationnelle* de la fonction, se voulant dans une large mesure indépendante de tout cadre Darwinien (Mossio *et al.*, 2010) et Manuel est idéalement positionné, à l'interface entre écologie fonctionnelle et épistémologie, pour nous aider à mieux saisir les conditions d'application et la pertinence du concept de fonction dans sa discipline. Cette discussion sera donc l'occasion de préciser dans quelle mesure le cas de l'écologie fonctionnelle pourrait permettre de mieux cerner les relations entre des approches diachroniques et synchroniques de la fonction.

Les systèmes protobiotiques comme « études de cas ». J'ai mentionné plus haut cette catégorie hétéroclite des systèmes « protobiotiques », un terme utilisé pour désigner les modèles théoriques ou expérimentaux développés pour comprendre l'émergence du vivant, sans nécessairement constituer des candidats chimiquement réalistes. Dans cette grande famille, on trouve bien sûr les ribozymes (Joyce & Szostak, 2018), qui sont des implémentations concrètes de l'hypothèse du répliqueur (ou plutôt, à ce jour, des tentatives d'implémentation) et plus généralement tous les systèmes fondés sur une réplique « sur modèle » (*template-based replication*) calquée sur celle des acides nucléiques (Adamski *et al.*, 2020). Mais on trouve également une grande diversité de systèmes autocatalytiques cycliques (Lee *et al.*, 1996; Ashkenasy *et al.*, 2004; Vaidya *et al.*, 2012; Arsène *et al.*, 2018; Ameta *et al.*, 2021), ou encore des systèmes plus physiques que chimiques tels que des colloïdes ou des nanotubes, où la réplique prend encore une tout autre forme (Schulman *et al.*, 2012; Zeravcic & Brenner, 2014). Tous ces systèmes constituent des candidats évidents dans la recherche d'une évolution darwinienne hors du vivant, puisqu'ils ont été dans une certaine mesure mis au point pour manifester une telle dynamique. Des candidats artificiels certes, mais de bonnes études de cas, offrant un terrain de jeu diversifié pour apprendre à évaluer le caractère Darwinien ou non d'un système ; ou plutôt, pour apprendre à mesurer son « degré de Darwinisme ». Mais évidemment, même cet « exercice préliminaire » est ardu. Comme je le résumais plus haut à propos des discussions de Cargèse, la question de « l'évolvabilité » de ces systèmes est loin de faire consensus, que les réflexions portent sur des systèmes de réplique sur modèle ou sur des cycles autocatalytiques (Vasas *et al.*, 2010; Adamski *et al.*, 2020; Ameta *et al.*, 2021). Dès le montage du projet NSBeLife sous sa forme initiale, nous avons convenu, notamment avec Christophe Malaterre et Philippe Nghe, qui connaissent bien cette littérature (sous ses angles philosophiques et physico-chimiques, respectivement) de passer ces systèmes en revue, à travers une même grille d'analyse. D'autres priorités sont finalement venues retarder ce projet, mais il reste à l'ordre du jour. À la lumière de nos réflexions les plus récentes, il me semble que cette analyse devra porter plus spécifiquement sur la question des unités de sélection, sur la possibilité (et sans doute, sur la difficulté) d'identifier des individus et des populations dans ces systèmes.

Lire, lire, lire... étudier ? La littérature à considérer, pour comprendre et intégrer l'immense masse de travail consacrée par d'autres à des questions connexes au projet NSBeLife, est une jungle aussi riche qu'inextricable. Sur ce sujet plus encore que d'autres, je reconnais volontiers que mes connaissances bibliographiques sont trop rudimentaires. C'est que la liste des articles à lire s'allonge plus vite qu'elle ne se réduit, tout comme la pile de livres sur mon bureau... Alors est-il vraiment raisonnable d'écrire encore, de publier encore, avant d'avoir tout lu et tout compris... ? Peut-être pas. Mais comme je l'ai déjà évoqué, écrire me permet de structurer, de clarifier les points essentiels, tout en répondant à une certaine attente institutionnelle. Ma rencontre récente avec Manuel Blouin, enseignant-chercheur en écologie *et* actuellement doctorant en philosophie des sciences, m'a donné une idée saugrenue : pour aborder un champ très largement nouveau, et assumer pleinement le caractère interdisciplinaire de ce projet, et la nécessaire formation qu'il implique, peut-être devrais-je moi aussi adopter officiellement une telle position, de chercheur-doctorant... ? J'ose à peine mentionner cette possibilité (qui n'est encore qu'un vague idée) dans un document censé décrire mes propensions à être encadrant plutôt qu'encadré... De fait, le projet NSBeLife n'a pas encore été l'occasion pour moi de « diriger des recherches », d'accompagner des étudiant·e·s. C'est peut-être très bien comme ça, dans la mesure où ce projet avance encore sur des sables mouvants. Mais les occasions se présenteront peut-être bientôt, à travers des co-encadrements interdisciplinaires, d'embarquer sur ce bateau ivre de jeunes esprits téméraires.

Conclusion



Voici venu le moment de clore ce manuscrit. Quelques mots d'abord sur son objet officiel et non moins essentiel : l'encadrement, la « direction de la recherche ». On l'aura compris, je vis ce métier, l'activité scientifique, avec un mélange d'enthousiasme et de frustration, de confiance et de doutes. Enthousiasme et confiance, pour le plaisir de réfléchir, de lire, d'écrire, d'échanger, et de construire. Frustration et doutes, pour la difficulté de traduire les questionnements en projets de recherche pertinents, et peut-être, encore un peu, pour de petites histoires d'égo. L'encadrement exacerbe cette ambivalence, quand l'enthousiasme comme les doutes sont partagés, quand les choix viennent affecter très concrètement le parcours des étudiant·e·s ou des post-doctorant·e·s, et quand une rude sélection vient exacerber cette confusion insidieuse entre « ce que l'on fait » et « ce que l'on est » ou pire encore, « ce que l'on vaut ». Bien sûr, l'encadrant et le sujet ne sont qu'une partie de l'histoire, qui reste avant tout écrite par les principaux intéressés. Et le « système » joue aussi sa part, quand la compétition pour obtenir une situation professionnelle stabilisée devient si drastique qu'elle confine à la loterie. Mais une question s'est récemment imposée à moi comme résumant l'essentiel : ma manière d'encadrer, de diriger les recherches, donne-t-elle envie de poursuivre, d'aller plus loin dans ce « monde académique » ? À ce jour, je ne crois malheureusement pas pouvoir systématiquement répondre par l'affirmative. Il m'arrive, sans doute encore trop souvent, de donner plus de place à la critique qu'aux encouragements ; ou inconsciemment, de trop contraindre les marges de manœuvres ; ou de laisser les doutes se transformer en hésitations, en remises en question et finalement en confusion. En somme, il me reste en ce domaine une vraie marge de progression ; j'ose espérer être sur le bon chemin, c'est-à-dire en mesure de bouger sur ces différentes lignes, en fonctions des contextes et des personnes. Et aussi, surtout, il reste la force du collectif, puisque je persisterai, HDR ou pas, à pratiquer l'encadrement à deux pour constituer à minima des équipes de trois. Dans la recherche sous toutes ses formes, les regards croisés et la combinaison des compétences offrent des bénéfices et un filet de sécurité dont je ne saurais me passer.

Et pour conclure sur le fond, je souhaiterais développer cette proposition d'une « métaévolution », en tâchant de la généraliser, de lui donner les contours d'un possible thème de recherche, ou plutôt d'un « champ », d'un certain angle de vue, qui pourrait se décliner en de multiples thèmes spécifiques. Par ce terme de métaévolution, j'entends « l'évolution de l'évolution » : l'évolution des processus évolutifs eux-mêmes. Au cœur de cette idée, je place bien sûr l'individu et ses contours flous. En cherchant à formuler le principe d'évolution par sélection naturelle en des termes généraux, applicables hors de la biologie, on vient buter sur le concept d'individu comme sur un éléphant dans le couloir : un concept si fondamental qu'il fait partie du paysage Darwinien, insuffisamment reconnu comme sa première condition d'existence. Mais ce concept est paradoxalement lui-même fondé sur l'évolution, dans la mesure où l'individu est conçu comme un niveau de sélection efficace, accumulant des traits adaptatifs, fonctionnels.

Pour enfoncer le clou, revenons brièvement sur l'hypothèse du « premier répliqueur », qui se présente comme une solution simple à ce problème de poule et d'œuf, ou plutôt, qui

l'ignore et le rend caduc en supposant l'émergence *non darwinienne* d'un individu tout cuit, bien « individué », bien cohésif avec ses liaisons covalentes, et ses différentes parties, les briques élémentaires d'un hétéropolymère (au hasard, des ribonucléotides), presque agencés déjà en organes, en « domaines enzymatiques » ; un individu miniature préformé, et l'idéal du généticien : un génotype acteur de sa propre réplication, constituant tout seul son phénotype ; la génétique enfin débarrassée des complications du « développement ». Je n'y crois pas. Le ribozyme comme origine de l'évolution, avec cette double compétence de génotype-phénotype, d'information-enzyme, ressemble à une hypothèse élégante de simplicité ; mais elle me semble finalement criante de naïveté.

Si donc l'individu est « à construire », nous avons ce paradoxe à résoudre : expliquer comment un système composé d'éléments dont la cohésion n'est pas encore internalisée, peut devenir « de plus en plus Darwinien », par une forme de sélection de second ordre, qui donnerait un avantage aux systèmes les plus à *même* d'évoluer par sélection naturelle, les plus à même de laisser la coopération l'emporter sur la tricherie, entre des entités qui deviendraient pas à pas les constituants d'un tout. La métaévolution porterait en premier lieu sur cette *émergence* de l'individu, et avec elle, celle de l'évolution sous une forme qui nous est plus familière. Mais elle porterait aussi sur des questions moins ésotériques, qui font déjà partie intégrante de la biologie évolutive. Car cette évolution « de l'évolution » (de ce qu'avec Thomas Heams et Olivier Rivoire nous avons désigné « les règles » de l'évolution ; Charlat *et al.*, in press) ne se limite pas à son *émergence*. Elle se retrouve à chaque « transition majeure », chaque construction d'un nouveau niveau de sélection, d'une nouvelle échelle d'organisation, à travers ce processus d'individuation décrit par Ellen Clarke (2016) : l'émergence de traits qui *renforcent* l'efficacité de la sélection à la nouvelle échelle, et viennent au contraire en limiter l'efficacité aux échelles inférieures (Hurst *et al.*, 1996). Elle se retrouve aussi là où les taux de mutation et la robustesse mutationnelle évoluent sous l'effet de la sélection. Elle se retrouve dans l'évolution des taux de recombinaison, ou plus généralement dans l'évolution des processus qui contrôlent les échanges de traits héréditaires, du sexe mendélien à la conjugaison bactérienne, en passant par les formes les plus débridées du transfert horizontal.

Elle se retrouve aussi, bien sûr, dans l'évolution des systèmes d'hérédité. Si, comme je le pense, cette séparation moléculaire (relativement) franche entre génotype et phénotype, chère au généticien, est bien le *résultat* d'une évolution plutôt qu'une condition initiale, il faudrait pouvoir décrire cette évolution : décrire comment un système en vient à centraliser à ce point « l'information ». Expliquer comment une hérédité, que j'imagine d'abord multifactorielle, multi-supports, devient (essentiellement) génétique. Un tel angle de vue me semblerait à même d'intégrer la possibilité des hérédités non génétiques puisqu'il suppose un cadre conceptuel élargi, où la génétique serait finalement traitée comme un système d'hérédité parmi d'autres, dont l'importance pourrait (méta)évoluer.

En avançant dans ces eaux troubles, nous rencontrons tôt ou tard la question du caractère « aveugle ou non » de la mutation, qui se distingue de celles des taux de mutation et de la robustesse mutationnelle que j'ai déjà mentionnées ; et nous commençons à porter notre

regard au-delà de la biologie. Mais commençons par la biologie, où l'idée de processus Lamarckiens pouvant évoluer à *partir* de processus Darwiniens n'est plus un tabou : de même que les êtres vivants peuvent montrer une certaine plasticité adaptative, comme la capacité de bronzer au soleil ou d'adopter une morphologie défensive en présence de prédateurs, ils peuvent transmettre des signaux à leur descendance qui maintiennent le nouveau phénotype. Par ce chemin de la « plasticité transgénérationnelle » ou par d'autres déjà mentionnés, comme l'analyse du système CRISPR (Koonin, 2019), le spectre du Lamarckisme ressurgit, et la confusion s'installe. Mais dans une perspective métaévolutive, le caractère aveugle ou non de la mutation est lui aussi une résultante de l'évolution, un paramètre variant le long d'un continuum. Le degré zéro de ce paramètre serait celui d'une évolution *purement* Darwinienne où la sélection constitue le *seul* facteur de l'adaptation. Le degré maximal de ce paramètre serait celui d'une évolution purement Lamarckienne, retirant *localement*²⁹ à la sélection tout pouvoir explicatif (Pocheville & Danchin, 2016).

Et au-delà de la biologie, une telle perspective pourrait permettre, peut-être, de réconcilier la théorie de l'évolution avec des champs de recherche où elle tente de s'immiscer avec un succès mitigé : celui par exemple de l'anthropologie, à travers le concept « d'évolution culturelle », ou ceux de la linguistique, de la sociologie, de la psychologie... Dans toutes ces tentatives, c'est à mon sens essentiellement au niveau du caractère aveugle ou non des mutations que le bât blesse, puisque les entités en évolution sont de toute évidence des *agents*, capables d'orienter au moins partiellement leurs propriétés. Dans ce contexte, les termes « agentiel » et « lamarckien » deviennent synonymes, si bien que seul un modèle flexible quant au « degré d'aveuglement » des mutations (ou inversement, quant à leur degré d'agentivité) pourrait trouver sa pertinence. En ce sens, le champ de la métaévolution pourrait porter cette ambition d'exporter la théorie (méta)évolutive *au-delà* de la biologie.

« Au-delà », c'est-à-dire, dans des champs dont les objets *dérivent* du vivant, et par opposition aux sciences physiques et chimiques, qui se trouvent « en-deçà » de la biologie en ce sens qu'elles portent sur des objets *dont le vivant dérive*. Nous retrouvons ici l'objectif premier du projet NSBeLife, celui d'explorer la possibilité d'une évolution par sélection naturelle en dehors du « clade vie ». Mais avec un regard éclairé (qui n'était pas le mien au démarrage du projet, même si d'autres, à Cargèse, avaient essayé de m'ouvrir les yeux sur ce point) : en tâchant d'exporter le principe de sélection naturelle *en-deçà* ou *au-delà* du vivant, nous rencontrons finalement des difficultés du même ordre ; dans les deux cas, la nécessité s'impose de formuler une théorie *méta*, qui porterait sur l'évolution de l'évolution.

En somme, ce que je cherche à résumer sous ce terme de métaévolution traverse déjà la biologie évolutive. Sans être constitué en un champ, cet angle de vue est finalement bien délimité par un processus dont l'importance est reconnue : celui de la sélection de second ordre. Mais si notre ambition est d'explorer aussi des systèmes non biologiques, il faut lui

²⁹ Localement bien sûr, c'est à dire concernant une adaptation x donnée, sans retirer à la sélection le statut d'explication ultime de l'évolution du système Lamarckien Y responsable de l'adaptation x .

reconnaître un contour plus large, que ce terme de « métaévolution » me semble à même de porter, si tant est qu'il ne soit pas perçu par les collègues comme un repoussoir aux relents ésotériques, voire mystiques... Concrètement, ce terme et les idées qu'ils désignent seraient-ils à même de fédérer un élan collectif, par exemple à travers un GDR (un Groupement De Recherche) ? Un partage des concepts et des méthodes ? Il faudrait parvenir à faire cohabiter celles et ceux qui, au sein de la biologie, travaillent sur ces questions en considérant à priori que la cadre de la biologie évolutive dans sa forme actuelle leur convient tout à fait, avec d'autres, dont les ambitions impliqueraient de bousculer ce cadre, pour chercher à l'intégrer dans un cadre plus général, mais purement hypothétique voire spéculatif à ce stade ; et tout ceci en tâchant d'éviter de revendiquer « le dernier changement de paradigme à la mode »... L'expérience me tente, tant j'apprécie de contribuer à cette dimension fédérative de la recherche. Mais je ne suis pas sûr d'être en mesure de mobiliser les volontés nécessaires, ni totalement certain de vouloir m'y risquer, tant cette tentative pourrait se solder par une grande frustration collective.

Et pour finir, une anecdote, une conversation d'un soir avec un ami, scientifique de cœur. Je lui racontais cette expérience de pensée inspirée par le début du film « Interstellar », que j'ai mentionnée en première partie du manuscrit : la possibilité au moins théorique d'envoyer sur une autre planète des machines capables de reproduction, et d'évolution, et le paradoxe qui en découle. Nous concevons la « téléonomie » comme une simple métaphore de la « téléologie ». Il y aurait, d'un côté, la sélection naturelle, qui explique une *apparence* de finalité, et de l'autre, les vraies causes finales, expliquant l'existence des objets « conçus pour », comme un ordinateur, ou ces machines créées *dans le but* d'ensemencer des mondes inhospitaliers. Mais si elles y parvenaient, si ces machines se diversifiaient et *s'adaptaient*, par un savant mélange de processus Lamarckiens et Darwiniens dont nous les aurions dotées, elles deviendraient *à la fois* téléologiques et téléonomiques. Dans cette histoire au conditionnel, les deux concepts se retrouvent confondus, indissociables ; alors, y a-t-il vraiment deux concepts ? Et mon ami a suggéré qu'une solution pourrait se trouver dans la reconnaissance du caractère nécessairement illusoire des « causes finales » : même cet ordinateur est le résultat d'un enchaînement de causes *suivies* d'effets, puisque tel est le seul ordre possible, puisque rien ne peut remonter le fil du temps. Je trouve sa proposition très pertinente, et elle me fait entrevoir un nouveau continuum : cet ordinateur et ce cerveau ne relèvent peut-être pas de deux processus qualitativement distincts mais d'un seul ; quelque chose que je ne saurais clairement définir mais qui porterait sur le rapport au temps, sur une certaine propension à se projeter vers le futur, un certain pari sur l'avenir reposant sur une certaine « régularité » du monde, une certaine corrélation des conditions (et donc des valeurs sélectives) aux pas de temps t et $t + 1$. Je soupçonne la sélection naturelle d'être le processus qui fait naître un tel rapport au monde. Cette sensation « d'être », de se maintenir à travers le temps, alors que tout est « devenir », selon le champ intrigant de la « Philosophie du processus ». Cette sensation, fugace, illusoire et pourtant indubitable, d'être un individu.



Post-scriptum

Raison, Raison, Raison...
Quand tu me tiens...
Quand tu te mords la queue...

Du monde tu voulais faire sens
Mais à force d'application
Tu en viens à la conclusion
Que la vérité est un leurre
S'il n'y a pas de concepteur

Alors d'accord, cherchons...
Ensemble, créons du sens
Mais dieu me garde
De penser comme lui
Et d'une explication acceptable
Faire une vérité intouchable

Alors, tombent les frontières
Et ma construction même
S'effrite

Les individus se donnent la main
Pour ne former plus qu'un
Et en chacun, autant de rondes
Le jeu des je*, mis en abîmes
Ne connaît ni fin ni début

Ah... le commencement...?
Quand les premières molécules
Se sont assemblées en cellules
Là est l'ultime questionnement...?
Voilà qui serait bien frustrant...

Et pourquoi pas encore avant ?
Car si mes lunettes subjectives
Voient des fonctions chez les vivants
Elles seront peut-être instructives
Sur des objets moins remuants ?

Et voilà la pirouette
Du chercheur qui perd la tête
Mais faut faire bouillir la marmite !
Et revenir au temps présent
Échanger, rendre intelligible,
Rédiger, publier, et vite !

Ouf...!
Me voilà finalement sauvé
Des écueils de la liberté

* Merci à François Tramoy pour « Le jeu des je », titre d'une chanson de son album, « Mélancolie festive »

Bibliographie

***Remarque :** les publications auxquelles j'ai contribué sont indiquées par une astérisque

- Adam, D. 2019. Science funders gamble on grant lotteries. *Nature* 575: 574–575.
- Adams, D. 1979. *The Hitchhiker's Guide to the Galaxy*. Pan Books.
- Adamski, P., Eleveld, M., Sood, A., Kun, Á., Szilágyi, A., Czárán, T., et al. 2020. From self-replication to replicator systems en route to de novo life. *Nat Rev Chem* 4: 386–403.
- Aliota, M.T., Walker, E.C., Uribe Yepes, A., Dario Velez, I., Christensen, B.M. & Osorio, J.E. 2016. The wMel Strain of Wolbachia Reduces Transmission of Chikungunya Virus in *Aedes aegypti*. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 10: 1–13.
- Allen, P.M. 1976. Evolution, population dynamics, and stability. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73: 665–668.
- Ameisen, J.C. 2013. Sur les épaules de Darwin: "Habiter notre corps". France Inter.
- Ameisen, J.C. 2016a. Sur les épaules de Darwin: "Déchiffrer" (et autre émissions sur le thème des écritures anciennes). France Inter.
- Ameisen, J.C. 2016b. Sur les épaules de Darwin: "Ressentir, innover et transmettre". France Inter.
- Ameisen, J. 2019. Sur les épaules de Darwin: "Dialogues entre les abeilles et les fleurs". France Inter.
- Ameta, S., Matsubara, Y.J., Chakraborty, N., Krishna, S. & Thutupalli, S. 2021. Self-Reproduction and Darwinian Evolution in Autocatalytic Chemical Reaction Systems. *Life* 11: 308.
- Arsène, S., Ameta, S., Lehman, N., Griffiths, A.D. & Nghe, P. 2018. Coupled catabolism and anabolism in autocatalytic RNA sets. *Nucleic Acids Research* 46: 9660–9666.
- Ashkenasy, G., Jagasia, R., Yadav, M. & Ghadiri, M.R. 2004. Design of a directed molecular network. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 10872–10877.
- Atlan, A., Merçot, H., Landre, C. & Montchamp-Moreau, C. 1997. The sex-ratio trait in *Drosophila simulans*: geographical distribution of distortion and resistance. *Evolution* 51: 1886–1895.
- Atyame, C.M., Delsuc, F., Pasteur, N., Weill, M. & Duron, O. 2011a. Diversification of Wolbachia Endosymbiont in the *Culex pipiens* Mosquito. *Molecular Biology and Evolution* 28: 2761–2772.
- Atyame, C.M., Duron, O., Tortosa, P., Pasteur, N., Fort, P. & Weill, M. 2011b. Multiple Wolbachia determinants control the evolution of cytoplasmic incompatibilities in *Culex pipiens* mosquito populations. *Molecular ecology* 20: 286–98.
- Atyame, C.M., Labbé, P., Dumas, E., Milesi, P., Charlat, S., Fort, P., et al. 2014. Wolbachia divergence and the evolution of cytoplasmic incompatibility in *Culex pipiens*. *PloS one* 9: e87336.
- *Bailly-Bechet, M., Simoes, P., Szöllősi, G., Mialdea, G., Sagot, M.-F. & Charlat, S. 2017. How long does Wolbachia remain on board? *Molecular Biology and Evolution* 34: 1183–1193.
- Baldo, L., Dunning Hotopp, J.C., Jolley, K.A., Bordenstein, S.R., Biber, S.A., Choudhury, R.R., et al. 2006. Multilocus sequence typing system for the endosymbiont *Wolbachia pipientis*. *Appl Environ Microbiol* 72: 7098–7110.
- Balvín, O., Roth, S., Talbot, B. & Reinhardt, K. 2018. Co-speciation in bedbug *Wolbachia* parallel the pattern in nematode hosts. *Scientific Reports* 8: 1–9.
- Baptiste, E., van Iersel, L., Janke, A., Kelchner, S., Kelk, S., McInerney, J.O., et al. 2013. Networks: Expanding evolutionary thinking. *Trends in Genetics* 29: 439–441.
- Barrau, A. 2016. *De la vérité dans les sciences*. Dunod.
- *Beckmann, J.F., Bonneau, M., Chen, H., Hochstrasser, M., Poinot, D., Merçot, H., et al. 2019a. Caution Does Not Preclude Predictive and Testable Models of Cytoplasmic Incompatibility: A Reply to Shropshire et al. *Trends in Genetics* 35: 399–400.
- *Beckmann, J.F., Bonneau, M., Chen, H., Hochstrasser, M., Poinot, D., Merçot, H., et al. 2019b. The Toxin–Antidote Model of Cytoplasmic Incompatibility: Genetics and Evolutionary Implications. *Trends in Genetics* 35: 175–185.

- Beckmann, J.F. & Fallon, A.M. 2013. Detection of the Wolbachia protein WPI0282 in mosquito spermathecae: Implications for cytoplasmic incompatibility. *Insect Biochemistry and Molecular Biology* 43: 867–878.
- Beckmann, J.F., Ronau, J.A. & Hochstrasser, M. 2017. A Wolbachia deubiquitylating enzyme induces cytoplasmic incompatibility. *Nature Microbiology* 2: 17007.
- Bernhardt, H.S. 2012. The RNA world hypothesis: the worst theory of the early evolution of life (except for all the others)(a). *Biol Direct* 7: 23.
- Blokhuis, A., Lacoste, D. & Nghe, P. 2020. Universal motifs and the diversity of autocatalytic systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 117: 25230–25236.
- Bonduriansky, R. 2012. Rethinking heredity, again. *Trends in Ecology and Evolution* 27: 330–336.
- Bonduriansky, R. & Day, T. 2018. *Extended heredity: a new understanding of inheritance and evolution*. Princeton University Press, Princeton.
- Bonneau, M., Atyame, C.M., Beji, M., Justy, F., Cohen-Gonsaud, M., Sicard, M., et al. 2018. *Culex pipiens* crossing type diversity is governed by an amplified and polymorphic operon of Wolbachia. *Nature Communications* 9: 319.
- Bouchard, F. & Huneman, P. 2013. *From groups to individuals evolution and emerging individuality*. MIT Press, Cambridge, Mass.
- Bourdieu, P. 2002. La spécificité du champ scientifique et les conditions sociales du progrès de la raison. *socsoc* 7: 91–118.
- Bourdieu, P. 1996. *Sur la télévision*. Liber-Raisons d’agir.
- Bowlby, J. 1980. *Attachment and loss. 3: Loss, sadness and depression*. Hogarth Press, London.
- Brakke, M., Black, L. & Wyckoff, R. 1951. The sedimentation rate of potato yellow-dwarf virus. *American Journal of Botany* 38: 332–342.
- Bretherton, I. & Munholland, K.A. 2008. Internal working models in attachment relationships: Elaborating a central construct in attachment theory. In: *Handbook of attachment: Theory, research and clinical application* (J. Cassidy & P. R. Shaver, eds). The Guilford Press.
- Bruylants, G., Bartik, K. & Reisse, J. 2011. Prebiotic chemistry: A fuzzy field. *Comptes Rendus Chimie* 14: 388–391. Academie des sciences.
- Burke, G.R. 2019. Common themes in three independently derived endogenous nudivirus elements in parasitoid wasps. *Current Opinion in Insect Science* 32: 28–35.
- Burt, A. & Trivers, R. 2006. *Genes in Conflict: The Biology of Selfish Genetic Elements*. Belknap Press, Harvard.
- *Cariou, M., Duret, L. & Charlat, S. 2016. How and how much does RAD-seq bias genetic diversity estimates? 16: 240.
- *Cariou, M., Duret, L. & Charlat, S. 2013. Is RAD-seq suitable for phylogenetic inference? An in silico assessment and optimization. *Ecology and evolution* 3: 846–52.
- *Cariou, M., Duret, L. & Charlat, S. 2017. The global impact of Wolbachia on mitochondrial diversity and evolution. *Journal of Evolutionary Biology* 30: 2204–2210.
- *Cariou, M., Henri, H., Martinez, S., Duret, L. & Charlat, S. 2020. How reliable is DNA barcode-based clustering in insects ? *Molecular Ecology Resources* submitted.
- Chalmers, A. 1976. *What Is This Thing Called Science?* Open University Press.
- Chargaff, E. 1963. *Essays on nucleic acids*. Elsevier, Amsterdam, London, New York.
- *Charlat, S., Ariew, A., Bourrat, P., Ferreira Ruiz, M., Heams, T., Huneman, P., et al. 2021. Natural Selection beyond Life? A Workshop Report. *Life* 11: 1051.
- *Charlat, S., Ballard, J.W.O.W., Merçot, H. & Mercot, H. 2004a. What maintains noncytoplasmic incompatibility inducing Wolbachia in their hosts: a case study from a natural *Drosophila yakuba* population. *J Evol Biol* 17: 322–330.
- *Charlat, S., Bonnavion, P., Merçot, H. & Mercot, H. 2003a. Wolbachia segregation dynamics and levels of cytoplasmic incompatibility in *Drosophila sechellia*. *Heredity* 90: 157–161.
- *Charlat, S., Bourtzis, K. & Merçot, H. 2001a. Wolbachia-induced cytoplasmic incompatibility. In: *Symbiosis: mechanisms and model systems* (J. Seckbach, ed), pp. 621–644. Kluwer Academic Publisher, Dordrecht.
- *Charlat, S., Calmet, C., Andrieu, O. & Merçot, H. 2005a. Exploring the evolution of Wolbachia compatibility types: a simulation approach. *Genetics* 170: 495–507.
- *Charlat, S., Calmet, C., Merçot, H., Calme, C. & Merçot, H. 2001b. On the mod resc model and the evolution of Wolbachia compatibility types. *Genetics* 159: 1415–1422.
- *Charlat, S., Duploux, A., Hornett, E.A.A., Dyson, E.A.A., Davies, N., Roderick, G.K.K., et al. 2009. The joint evolutionary histories of Wolbachia and mitochondria in *Hypolimnas bolina*. *BMC Evol Biol* 9: 64.
- *Charlat, S., Engelstadter, J., Dyson, E.A.A., Hornett, E.A.A., Duploux, A., Tortosa, P., et al. 2006. Competing selfish genetic elements in the butterfly *Hypolimnas bolina*. *Curr Biol* 16: 2453–2458.

- *Charlat, S., Heams, T. & Rivoire, O. in press. Is natural selection physical? In: *Evolutionary Thinking Across Disciplines: Problems and Perspectives in Generalized Darwinism* (A. du Crest, M. Valković, A. Ariew, H. Desmond, P. Huneman, & T. Reydon, eds).
- *Charlat, S., Hornett, E.A.A., Dyson, E.A.A., Ho, P.P.Y.P., Loc, N.T.T., Schilthuizen, M., et al. 2005b. Prevalence and penetrance variation of male-killing *Wolbachia* across Indo-Pacific populations of the butterfly *Hypolimnys bolina*. *Mol Ecol* 14: 3525–3530.
- *Charlat, S., Hornett, E.A.A., Fullard, J.H.H., Davies, N., Roderick, G.K.K., Wedell, N., et al. 2007a. Extraordinary flux in sex ratio. *Science* 317: 214.
- *Charlat, S., Hurst, G.D.D.D., Mercot, H. & Merçot, H. 2003b. Evolutionary consequences of *Wolbachia* infections. *Trends Genet* 19: 217–223.
- *Charlat, S., Le Chat, L. & Merçot, H. 2003c. Characterization of non-cytoplasmic incompatibility inducing *Wolbachia* in two continental African populations of *Drosophila simulans*. *Heredity* 90: 49–55.
- *Charlat, S. & Merçot, H. 2002. True parthenogenesis induction or successful feminization? *Trends in Genetics* 18: 70–71.
- *Charlat, S. & Merçot, H. 2001. *Wolbachia*, mitochondria and sterility. *Trends in Ecology & Evolution* 16: 431–432.
- *Charlat, S. & Merçot, H. 2000. *Wolbachia* trends. *Trends in Ecology & Evolution* 15: 438–440.
- *Charlat, S., Merçot, H. & Mercot, H. 2001c. Cytoplasmic incompatibility and maternal-haploid. *Trends in Genetics* 17: 440–441.
- *Charlat, S., Mercot, H. & Merçot, H. 2001d. *Wolbachia* and recombination. *Trends in Genetics* 17: 493.
- *Charlat, S., Merçot, H. & Merot, H. 2001e. Did *Wolbachia* cross the border? *Trends in Ecology & Evolution* 16: 540–541.
- *Charlat, S., Nirgianaki, A., Bourtzis, K. & Mercot, H. 2002. Evolution of *Wolbachia*-induced cytoplasmic incompatibility in *Drosophila simulans* and *D. sechellia*. *Evolution* 56: 1735–1742.
- *Charlat, S. & Paulin, F. 2019. Enseigner l'incertitude en sciences - <http://www.cafepedagogique.net/>
- *Charlat, S., Reuter, M., Dyson, E.A.A., Hornett, E.A.A., Duplouy, A., Davies, N., et al. 2007b. Male-killing bacteria trigger a cycle of increasing male fatigue and female promiscuity. *Curr Biol* 17: 273–277.
- *Charlat, S., Riegler, M., Baures, I., Poinot, D., Stauffer, C., Merçot, H., et al. 2004b. Incipient evolution of *Wolbachia* compatibility types. *Evolution* 58: 1901–1908.
- *Charlat, S., Thatcher, O.R., Hartmann, N., Patel, Y., Saillan, M. & Vooren, E. 2000. Survey of *Alouatta palliata* at the Bilsa biological reserve, north-west Ecuador. *Neotropical Primates* 8: 40–44.
- Charlesworth, D., Barton, N.H. & Charlesworth, B. 2017. The sources of adaptive variation. *Proc. R. Soc. B.* 284: 20162864.
- Choi, J.Y., Bubnell, J.E. & Aquadro, C.F. 2015. Population Genomics of Infectious and Integrated *Wolbachia* *pipieris* Genomes in *Drosophila ananassae*. *Genome Biol Evol* 7: 2362–2382.
- Clarke, E. 2016. A levels-of-selection approach to evolutionary individuality. *Biol Philos* 31: 893–911.
- Clarke, E. 2010. The Problem of Biological Individuality. *Biological Theory* 14.
- Clem, R.J. & Passarelli, A.L. 2013. Baculoviruses: Sophisticated Pathogens of Insects. *PLoS Pathogens* 9: 11–14.
- Cooper, B.S., Vanderpool, D., Conner, W.R., Matute, D.R. & Turelli, M. 2019. *Wolbachia* Acquisition by *Drosophila yakuba*-Clade Hosts and Transfer of Incompatibility Loci Between Distantly Related *Wolbachia*. *Genetics* 212: 1399–1419.
- Corbett-Detig, R., Jacobs-Palmer, E., Hartl, D. & Hoekstra, H. 2015. Direct Gamete Sequencing Reveals No Evidence for Segregation Distortion in House Mouse Hybrids. *PLoS One* 10: e0131933.
- Courtier-Ordogozo, V., Danchin, A., Gouyon, P.-H. & Boëte, C. 2019. Evaluating the Probability of CRISPR-based Gene Drive Contaminating Another Species. *Evolutionary Applications* 13: 1888–1905.
- Danchin, E. 2013. Avatars of information: Towards an inclusive evolutionary synthesis. *Trends in Ecology and Evolution* 28: 351–358.
- Daniels, S.B., Peterson, K.R., Strausbaugh, L.D., Kidwell, M.G. & Chovnick, A. 1990. Evidence for horizontal transmission of the P transposable element between *Drosophila* species. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 124: 339–355.
- Daubin, V. & Szöllösi, G.J. 2016. Horizontal gene transfer and the history of life. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 8.
- Dawkins, R. 1976. *The Selfish Gene*. Oxford University Press, Oxford.
- de Jussieu, A.-L. 1789. *Genera Plantarum, secundum ordines naturales disposita juxta methodum in Horto Regio Parisiensi exaratum*. Paris.
- de Vienne, D.M., Refrégier, G., Lopez-Villavicencio, M., Tellier, A., Hood, M.E. & Giraud, T. 2013. Cospeciation vs host-shift speciation: Methods for testing, evidence from natural associations and relation to coevolution.

- New Phytologist 198: 347–385.
- Dedeine, F., Vavre, F., Fleury, F., Loppin, B., Hochberg, M.E. & Bouletreau, M. 2001. Removing symbiotic Wolbachia bacteria specifically inhibits oogenesis in a parasitic wasp. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98: 6247–6252.
- Descartes, R. 1637. *Discours de la méthode*.
- Dierkens, M. & Charlat, S. 2009. Contribution à la connaissance des araignées des îles de la Société (Polynésie française). *Revue Arachnologique* 17: 63–81.
- Dierkens, M. & Ramage, T. 2016. Deuxième contribution à la connaissance des araignées de Polynésie française. *Bulletin mensuel de la Société Linnéenne de Lyon* 85: 134–172.
- Doolittle, W.F. & Sapienza, C. 1980. Selfish genes, the phenotype paradigm and genome evolution. *Nature* 284: 601–603.
- Douglas, A.E. & Werren, J.H. 2016. Holes in the Hologenome: Why Host-Microbe Symbioses Are Not Holobionts. *mBio* 7.
- Dumas, E., Atyame, C.M., Malcolm, C.A., Le Goff, G., Unal, S., Makoundou, P., et al. 2016. Molecular data reveal a cryptic species within the *Culex pipiens* mosquito complex. *Insect Molecular Biology* 25: 800–809.
- *Duploux, A., Vermentot, C., Davies, N., Roderick, G., Hurst, G.D.D.D. & Charlat, S. 2009. Assessing risks of Wolbachia DNA cross-species contamination following mass collection and ethanol storage. *Molecular Ecology Resources* 9: 46:50.
- Duron, O., Bernard, C., Unal, S., Berthomieu, A., Berticat, C. & Weill, M. 2006. Tracking factors modulating cytoplasmic incompatibilities in the mosquito *Culex pipiens*. *Mol Ecol* 15: 3061–3071.
- Duron, O., Bernard, J., Atyame, C.M., Dumas, E. & Weill, M. 2012. Rapid evolution of Wolbachia incompatibility types. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 279: 4473–4480.
- Duron, O., Lagnel, J., Raymond, M., Bourtzis, K., Fort, P. & Weill, M. 2005. Transposable element polymorphism of Wolbachia in the mosquito *Culex pipiens*: evidence of genetic diversity, superinfection and recombination. *Mol Ecol* 14: 1561–1573.
- Dyson, E.A. & Hurst, G.D.D. 2004. Persistence of an extreme sex-ratio bias in a natural population. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 6520–6523.
- Eigen, M. 1971. Selforganization of matter and the evolution of biological macromolecules. *Naturwissenschaften* 58: 465–523.
- Eigen, M. & Schuster, P. 1977. The Hypercycle. *Die Naturwissenschaften* 64: 541.
- Eyre-Walker, A. & Keightley, P.D. 2007. The distribution of fitness effects of new mutations. *Nature reviews. Genetics* 8: 610–8.
- Felsenstein, J. 1985. Phylogenies and the comparative method. *The American naturalist* 125: 1–15.
- Fisher, R.A. 1930. *The genetical theory of natural selection*. Oxford University Press, Oxford.
- Flores, H.A. & O'Neill, S.L. 2018. Controlling vector-borne diseases by releasing modified mosquitoes. *Nature Reviews Microbiology* 16: 508–518.
- Frank, S.A. 1995. George Price's contributions to evolutionary genetics. *J Theor Biol* 175: 373–388.
- Fraser, M.J., Smith, G.E. & Summers, M.D. 1983. Acquisition of Host Cell DNA Sequences by Baculoviruses: Relationship Between Host DNA Insertions and FP Mutants of *Autographa californica* and *Galleria mellonella* Nuclear Polyhedrosis Viruses. *Journal of Virology* 47: 287–300.
- Friesen, P.D. & Nissen, M.S. 1990. Gene organization and transcription of *ted*, a lepidopteran retrotransposon integrated within the baculovirus genome. *Mol. Cell. Biol.* 10: 3067–3077.
- Galef, J. 2021. *The scout mindset: why some people see things clearly and others don't*. Portfolio, New York.
- Galtier, N. & Duret, L. 2007. Adaptation or biased gene conversion? Extending the null hypothesis of molecular evolution. *Trends in Genetics* 23: 273–277.
- Gasmi, L., Boulain, H., Gauthier, J., Hua-Van, A., Musset, K., Jakubowska, A.K., et al. 2015. Recurrent domestication by Lepidoptera of genes from their parasites mediated by bracoviruses. *PLoS Genetics* 11: 1–32.
- Gauthier, J., Boulain, H., van Vugt, J.J.F.A., Baudry, L., Persyn, E., Aury, J.-M., et al. 2021. Chromosomal scale assembly of parasitic wasp genome reveals symbiotic virus colonization. *Commun Biol* 4: 104.
- Ghelelovitch, S. 1952. Sur le déterminisme génétique de la stérilité dans les croisements entre différentes souches de *Culex autogenicus* Roubaud. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences, Paris, Série III* 234: 2386–2388.
- Gilbert, C. & Belliardo, C. 2022. The diversity of endogenous viral elements in insects. *Current Opinion in Insect Science* 49: 48–55.
- Gilbert, C., Chateigner, A., Ernenwein, L., Barbe, V., Bézier, A., Herniou, E. a, et al. 2014. Population genomics supports baculoviruses as vectors of horizontal transfer of insect transposons. *Nature communications* 5: 3348.

- Gilbert, C., Peccoud, J., Chateigner, A., Moumen, B., Cordaux, R. & Herniou, E.A. 2016. Continuous Influx of Genetic Material from Host to Virus Populations. *PLOS Genetics* 12: e1005838.
- Glansdorff, P. & Prigogine, I. 1971. *Thermodynamic Theory of Structure, Stability and Fluctuations*. Wiley-Interscience, London 306.
- Godfrey-Smith, P. 2009. *Darwinian populations and natural selection*. Oxford University Press.
- Goldenfeld, N. & Woese, C. 2011. Life is Physics: Evolution as a Collective Phenomenon Far From Equilibrium. *Annu. Rev. Condens. Matter Phys.* 2: 375–399.
- Gouyon, P.-H., Henry, J.-P. & Arnould, J. 1997. Les avatars du gène. *Belin*.
- Guillemaud, T., Pasteur, N. & Rousset, F. 1997. Contrasting levels of variability between cytoplasmic genomes and incompatibility types in the mosquito *Culex pipiens*. *Proc Biol Sci* 264: 245–251.
- Gwynne, D.T. & Rentz, D.C.F. 1983. Beetles on the bottle: male buprestids mistake stubbies for females (coleoptera). *Journal of the Australian Entomological Society* 22: 79–80.
- Haldane, J.B.S. 1932. *The Causes of Evolution*. Longmans, Green & Co., London.
- Hamilton, W.D. 1967. Extraordinary sex-ratios. *Science* 156: 477–488.
- Hamilton, W.D. 1963. The evolution of altruistic behavior. *The American naturalist* 97: 354–356.
- Heams, T. 2019. *Infravies - Le vivant sans frontières*. Seuil.
- Hedges, L.M., Brownlie, J.C., O'Neill, S.L. & Johnson, K.N. 2008. Wolbachia and virus protection in insects. *Science* 322: 702.
- Hennig, W. 1965. Phylogenetic Systematics. *Annual review of entomology* 10: 97–116.
- Henri, H., Cariou, M., Terraz, G., Martinez, S., el Filali, A., Veyssiere, M., et al. 2015. Optimization of multiplexed RADseq libraries using low-cost adaptors. *Genetica* 143: 139–143.
- Herniou, E.A., Arif, B.M., Becnel, J.J., Blissard, G.W., Bonning, B., Harrison, R., et al. 2012. Baculoviridae. In: *Virus Taxonomy, Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses* (A. M. Q. King, M. J. Adams, E. B. Carstens, & E. J. Lefkowitz, eds), pp. 163–173. Elsevier Academic Press, London.
- Herniou, E.A., Huguet, E., Thézé, J., Bézier, A., Periquet, G. & Drezen, J.-M. 2013. When parasitic wasps hijacked viruses: genomic and functional evolution of polydnviruses. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences* 368: 20130051.
- Hertig, M. 1936. The Rickettsia, Wolbachia pipientis (gen. et sp.n.) and Associated Inclusions of the Mosquito, *Culex pipiens*. *Parasitology* 28: 453. Cambridge University Press.
- Hertig, M. & Wolbach, S.B. 1924. Studies on rickettsia-like microorganisms in insects. *Journal of Medical Research* 44: 329–374.
- Hoffman, D. 2019. Perception, Illusion, and Truth. <https://www.youtube.com/watch?v=mgY00hATits>.
- Hoffmann, A.A. & Turelli, M. 1997. Cytoplasmic incompatibility in insects. In: *Influential Passengers : Inherited Microorganisms and Arthropod Reproduction* (S. L. O'Neill, A. A. Hoffmann, & J. H. Werren, eds), pp. 42–80. Oxford University Press, Oxford.
- Hopkins, G.H.E. 1927. Lepidoptera: Rhopalocera. In: *Insects of Samoa and other terrestrial arthropoda, part III*, pp. 1–64. British Museum (Natural History).
- *Hornett, E.A., Charlat, S., Duploux, A.M.R., Davies, N., Roderick, G.K., Wedell, N., et al. 2006. Evolution of Male Killer Suppression in a Natural Population. *PLoS Biol* 4: 1643–1648.
- Hosokawa, T., Koga, R., Kikuchi, Y., Meng, X.-Y. & Fukatsu, T. 2010. Wolbachia as a bacteriocyte-associated nutritional mutualist. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA of the United States of America* 107: 769–74.
- Hurst, G.D.D. & Werren, J.H. 2001. The role of selfish genetic elements in eukaryotic evolution. *Nature Reviews Genetics* 2: 597–606.
- Hurst, L.D., Atlan, A. & Bengtsson, B.O. 1996. Genetic conflicts. *The Quarterly Review of Biology* 71: 317–364.
- Hurst, L.D. & McVean, G. 1996. Clade selection, reversible evolution and the persistence of selfish elements: the evolutionary dynamics of cytoplasmic incompatibility. *Proceedings of the Royal Society of London B* 263: 97–104.
- Huston, N. 2004. *Professeurs de désespoir*. Actes sud.
- Jacob, F. 1997. *La Souris, la Mouche et l'Homme*. Odile Jacob.
- Janzen, D.H., Hallwachs, W., Blandin, P., Burns, J.M., Cadiou, J.M., Chacon, I., et al. 2009. Integration of DNA barcoding into an ongoing inventory of complex tropical biodiversity. *Molecular Ecology Resources* 9: 1–26.
- Jeancolas, C., Malaterre, C. & Nghe, P. 2020. Thresholds in Origin of Life Scenarios. *iScience* 23: 101756.
- Jehle, J.A., Fritsch, E., Nickel, A., Huber, J. & Backhaus, H. 1995. TCI4.7: a novel lepidopteran transposon found in *Cydia pomonella granulosus virus*. *Virology* 207: 369–379.
- Jehle, J.A., Nickel, A., Vlak, J.M. & Backhaus, H. 1998. Horizontal escape of the novel Tc1-like lepidopteran transposon TCp3.2 into *Cydia pomonella granulovirus*. *Journal of Molecular Evolution* 46: 215–224.
- Jiggins, F.M. 2003. Male-Killing Wolbachia and Mitochondrial DNA. Selective sweeps, hybrid introgression and

- parasite population dynamics. *Genetics* 164: 5–12.
- Joyce, G.F. & Szostak, J.W. 2018. Protocells and RNA Self-Replication. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 10: a034801.
- Katju, V. & Bergthorsson, U. 2019. Old Trade, New Tricks: Insights into the Spontaneous Mutation Process from the Partnering of Classical Mutation Accumulation Experiments with High-Throughput Genomic Approaches. *Genome Biology and Evolution* 11: 136–165.
- Kauffman, S.A. 1986. Autocatalytic sets of proteins. *J Theor Biol* 119: 1–24.
- Klein, É. 2020. *Le goût du vrai*. Gallimard, Paris.
- Klironomos, F.D., Berg, J. & Collins, S. 2013. How epigenetic mutations can affect genetic evolution: Model and mechanism. *BioEssays* 35: 571–578.
- Kobayashi, I. 2001. Behavior of restriction-modification systems as selfish mobile elements and their impact on genome evolution. *Nucleic Acids Research* 29: 3742–3756.
- Kohn, M. 2008. The Needs of the Many. *Nature* 456: 296–295.
- Kondo, N., Nikoh, N., Ijichi, N., Shimada, M. & Fukatsu, T. 2002. Genome fragment of *Wolbachia* endosymbiont transferred to X chromosome of host insect. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 14280–14285.
- Koonin, E.V. 2019. CRISPR: a new principle of genome engineering linked to conceptual shifts in evolutionary biology. *Biol Philos* 34: 9.
- Krakauer, D., Bertschinger, N., Olbrich, E., Flack, J.C. & Ay, N. 2020. The information theory of individuality. *Theory Biosci.* 139: 209–223.
- Kremer, N., Voronin, D., Charif, D., Mavingui, P., Mollereau, B. & Vavre, F. 2009. *Wolbachia* interferes with ferritin expression and iron metabolism in insects. *PLoS Pathog* 5: e1000630.
- Laland, K., Uller, T., Feldman, M., Sterelny, K., Müller, G.B., Moczek, A., et al. 2014. Does Evolutionary Theory Need A Rethink? Yes, urgently. *Nature* 514: 161–164.
- Landauer, R. 1975. Inadequacy of entropy and entropy derivatives in characterizing the steady state. *Phys. Rev. A* 12: 636–638.
- Laplane, L., Mantovani, P., Adolphs, R., Chang, H., Mantovani, A., McFall-Ngai, M., et al. 2019. Opinion: Why science needs philosophy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 116: 3948–3952.
- Latrille, T., Duret, L. & Lartillot, N. 2017. The Red Queen model of recombination hot-spot evolution: a theoretical investigation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 372: 20160463.
- Laven, H. 1951. Crossing experiments with *Culex* strains.
- Le Rouzic, A. 2021. Gene network robustness as a multivariate character. , doi: 10.48550/ARXIV.2101.01564. arXiv.
- Leclercq, S., Thézé, J., Chebbi, M.A., Giraud, I., Moumen, B., Ernenwein, L., et al. 2016. Birth of a W sex chromosome by horizontal transfer of *Wolbachia* bacterial symbiont genome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 113: 15036–15041.
- Lee, D.H., Granja, J.R., Martinez, J.A., Severin, K. & Ghadiri, M.R. 1996. A self-replicating peptide. *Nature* 382: 525–528.
- Lehtonen, J., Okasha, S. & Helanterä, H. 2020. Fifty years of the Price equation. *Phil. Trans. R. Soc. B* 375: 20190350.
- LePage, D.P., Metcalf, J.A., Bordenstein, S.R.S.R.S.R., On, J., Perlmutter, J.I., Shropshire, J.D., et al. 2017. Prophage WO genes recapitulate and enhance *Wolbachia*-induced cytoplasmic incompatibility. *Nature* 543: 243–247.
- *Leseigneur, L., Charlat, S. & Allemand, R. 2010. Réhabilitation de *Athous puncticollis* Kiesenwetter, 1858, espèce distincte de *A. vittatus* Fabricius, 1792 (Coleoptera, Elateridae). *Bulletin de la Société entomologique de France* 115: 381–385.
- Levin, S.R., Gandon, S. & West, S.A. 2020. The social coevolution hypothesis for the origin of enzymatic cooperation. *Nat Ecol Evol* 4: 132–137.
- Lewis, S.H., Quarles, K.A., Yang, Y., Tanguy, M., Frézal, L., Smith, S.A., et al. 2018. Pan-arthropod analysis reveals somatic piRNAs as an ancestral defence against transposable elements. *Nature Ecology and Evolution* 2: 174–181.
- Lewontin, R.C. 1970. The units of selection. *Annual Review of Ecology and Systematics* 1: 1–18.
- Lindholm, A.K., Dyer, K.A., Firman, R.C., Fishman, L., Forstmeier, W., Holman, L., et al. 2016. The Ecology and Evolutionary Dynamics of Meiotic Drive. *Trends in Ecology and Evolution* 31: 315–326.
- Lynch, M. 2007. *The origins of genome architecture*. Sinauer Associates.
- Malaterre, C. & Chartier, J.-F. 2021. Beyond categorical definitions of life: a data-driven approach to assessing liveness. *Synthese* 198: 4543–4572.
- Malik, H.S., Burke, W.D. & Eickbush, T.H. 1999. The Age and Evolution of Non-LTR Retrotransposable Elements.

- Molecular Biology and Evolution 16: 793–805.
- Maynard Smith, J. 1978. The evolution of sex. Cambridge University Press, Cambridge.
- Maynard Smith, J. & Szathmáry, E. 1995. The major transitions in evolution. Oxford University Press.
- McClintock, B. 1953. Induction of Instability at Selected Loci in Maize". Genetics 38: 579–599.
- *Merçot, H. & Charlat, S. 2004. Wolbachia infections in *Drosophila melanogaster* and *D. simulans*: polymorphism and levels of cytoplasmic incompatibility. Genetica 120: 51–59.
- Meyer, M., Stenzel, U. & Hofreiter, M. 2008. Parallel tagged sequencing on the 454 platform. Nature protocols 3: 267–78.
- Miller, D.W. & Miller, L.K. 1982. A virus mutant with an insertion of a copia-like transposable element. Nature 299: 562–564.
- Monod, J. 1970. Le Hasard et la Nécessité. Essai sur la philosophie naturelle de la biologie moderne. Editions du Seuil.
- Monroe, J.G., Srikant, T., Carbonell-Bejerano, P., Becker, C., Lensink, M., Exposito-Alonso, M., et al. 2022. Mutation bias reflects natural selection in *Arabidopsis thaliana*. Nature 602: 101–105.
- Moran, N.A. & Sloan, D.B. 2015. The Hologenome Concept: Helpful or Hollow? PLoS Biol 13: e1002311.
- Moreira, L.A., Iturbe-Ormaetxe, I., Jeffery, J.A., Lu, G., Pyke, A.T., Hedges, L.M., et al. 2009. A Wolbachia Symbiont in *Aedes aegypti* Limits Infection with Dengue, Chikungunya, and Plasmodium. Cell 139: 1268–1278.
- Mossio, M., Saborido, C. & Moreno, A. 2010. Fonctions: Normativité, Téléologie et Organisation. In: Les fonctions: des organismes aux artefacts (J. Gayon & A. de Ricqlès, eds), pp. 159–173. Presses universitaires de France, Paris.
- Nagel, T. 1974. What Is It Like to Be a Bat? The Philosophical Review 83: 435.
- *Namias, A., Sicard, M., Weill, M. & Charlat, S. 2022. From Wolbachia genomics to phenotype: molecular models of cytoplasmic incompatibility must account for the multiplicity of compatibility types. Current Opinion in Insect Science 49: 78–84.
- Narita, S., Nomura, M., Kato, Y. & Fukatsu, T. 2006. Genetic structure of sibling butterfly species affected by Wolbachia infection sweep : evolutionary and biogeographical implications. Molecular Ecology 15: 1095–1108.
- Nikoh, N., Tanaka, K., Shibata, F., Kondo, N., Hizume, M., Shimada, M., et al. 2008. Wolbachia genome integrated in an insect chromosome: Evolution and fate of laterally transferred endosymbiont genes. Genome Research 18: 272–280.
- *Nor, I., Engelstädter, J., Duron, O., Reuter, M., Sagot, M.-F.M.-F. & Charlat, S. 2013. On the genetic architecture of cytoplasmic incompatibility: inference from phenotypic data. The American naturalist 182: E15–24.
- *Nor, I., Hermelin, D., Charlat, S., Engelstädter, J., Reuter, M., Duron, O., et al. 2012. Mod / Resc Parsimony Inference: Theory and Application. Information and Computation 213: 23–32.
- Nowak, M.A., Tarnita, C.E. & Wilson, E.O. 2010. The evolution of eusociality. Nature 466: 1057–1062. Nature Publishing Group.
- Okasha, S. 2006. Evolution and the Levels of Selection. Clarendon Press, Oxford.
- Okasha, S. 2015. Kin selection, group selection and altruism: a controversy without end?
- Oliver, K.M., Degan, P.H., Hunter, M.S. & Moran, N.A. 2009. Bacteriophages encode factors required for protection in a symbiotic mutualism. Science 325: 992–994.
- Oliver, K.M., Russell, J.A., Morant, N.A. & Hunter, M.S. 2003. Facultative bacterial symbionts in aphids confer resistance to parasitic wasps. Proc. Natl. Acad. Sci. USA of the United States of America 100: 1803–1807.
- Olson, M.E., Arroyo-Santos, A. & Vergara-Silva, F. 2019. A User's Guide to Metaphors In Ecology and Evolution. Trends in Ecology and Evolution 34: 605–615.
- O'Malley, M.A. & Koonin, E. V. 2011. How stands the Tree of Life a century and a half after The Origin? Biology Direct 6: 1–21.
- O'Neill, S.L., Giordano, R., Colbert, A.M., Karr, T.L. & Robertson, H.M. 1992. 16S rRNA phylogenetic analysis of the bacterial endosymbionts associated with cytoplasmic incompatibility in insects. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 2699–2702.
- O'Neill, S.L., Hoffmann, A.A. & Werren, J.H. 1997. Influential Passengers : Inherited Microorganisms and Arthropod Reproduction. Oxford University Press, Oxford.
- Orgel, L.E. 2008. The implausibility of metabolic cycles on the prebiotic Earth. PLoS Biol 6: e18.
- Orgel, L.E. & Crick, F.H.C. 1980. Selfish DNA: the ultimate parasite. Nature 284: 604–607.
- Page, R.D.M. 2003. Tangled Trees: Phylogeny, Cospeciation, and Coevolution. University of Chicago Press, Chicago.
- Pascal, R. & Le Sergeant d'Hendecourt, L. 2015. Des molécules au vivant. Transition brutale ou continuité évolutive des systèmes hors équilibre? In: L'évolution, de l'univers aux sociétés (M. Gargaud & G. Lecointre,

- eds), pp. 247–265. Editions Matériologiques.
- Pascal, R. & Pross, A. 2016. The Logic of Life. *Origins of Life and Evolution of Biospheres* 46: 507–513. *Origins of Life and Evolution of Biospheres*.
- *Paulin, F. & Charlat, S. 2020. L'épistémologie des sciences biologiques et géologiques : une occasion d'enseigner l'incertitude ? *Raisons éducatives* N°24: 101–126.
- *Paulin, F., Charlat, S. & Triquet, E. 2019. La biologie évolutive et sa dimension historique : un levier pour aborder le rapport à l'incertitude dans l'enseignement des sciences. *Recherches en didactique des sciences et des technologies* 19: 141–163.
- *Paulin, F., Charlat, S. & Triquet, E. 2018. Les sciences historiques : un impensé épistémologique dans l'enseignement de l'évolution. *Recherches en Education* 32: 18–31.
- Peccoud, J., Loiseau, V., Cordaux, R. & Gilbert, C. 2017. Massive horizontal transfer of transposable elements in insects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 114: 4721–4726.
- Pittendrigh, C.S. 1958. Adaptation, natural selection, and behavior. In: *Behavior and Evolution* (A. Roe & G. G. Simpson, eds), pp. 390–416. Yale University Press, New Haven.
- Pocheville, A. & Danchin, E. 2016. Genetic assimilation and the paradox of blind variation. In: *Challenging the Modern Synthesis* (D. M. Walsh & P. Huneman, eds). Oxford.
- *Poinot, D., Charlat, S. & Merçot, H. 2003. On the mechanism of Wolbachia-induced cytoplasmic incompatibility: Confronting the models with the facts. *BioEssays* 25.
- Popa, O. & Dagan, T. 2011. Trends and barriers to lateral gene transfer in prokaryotes. *Current Opinion in Microbiology* 14: 615–623.
- Popper, K.R. 1963. *Conjectures and refutations*. Routledge and Kegan Paul, London.
- Price, G.R. 1970. Selection and Covariance. *Nature* 227: 520–521.
- Prigogine, J. 1969. *Structure, Dissipation and Life, Theoretical Physics and Biology*. North Holland, Amsterdam.
- Pross, A. 2014. *What is Life? How Chemistry Becomes Biology*. Oxford University Press.
- Prout, T. 1994. Some evolutionary possibilities for a microbe that causes incompatibility in its host. *Evolution* 48: 909–911.
- Quadrana, L. & Colot, V. 2016. Plant Transgenerational Epigenetics. *Annual Review of Genetics* 50: 467–491.
- Ragan, M.A. 2009. Trees and networks before and after Darwin. *Biology Direct* 4: 319–329.
- *Rajon, E. & Charlat, S. 2019. (In)exhaustible Suppliers for Evolution? Epistatic Selection Tunes the Adaptive Potential of Nongenetic Inheritance. *The American naturalist* 194: 470–481.
- *Ramage, T., Charlat, S. & Jacq, F. 2015. The Aculeata of French Polynesia . III . Sphecidae , with the record of three new species for the Society Islands (Hymenoptera). *Bulletin de la Société Entomologique de France* 120: 157–163.
- *Ramage, T., Charlat, S. & Mengual, X. 2018. Flower flies (Diptera, syrphidae) of French polynesia, with the description of two new species. *European Journal of Taxonomy* 2018: 1–37.
- *Ramage, T., Martins-Simoes, P., Mialdea, G., Allemand, R., Duplouy, A.M.R., Rousse, P., et al. 2017. A DNA barcode-based survey of terrestrial arthropods in the Society Islands of French Polynesia: host diversity within the SymbioCode project. *European Journal of Taxonomy* 272: 1–13.
- Rando, O.J. & Verstrepen, K.J. 2007. Timescales of Genetic and Epigenetic Inheritance. *Cell* 128: 655–668.
- Rankin, D.J., Turner, L.A., Heinemann, J.A. & Brown, S.P. 2012. The coevolution of toxin and antitoxin genes drives the dynamics of bacterial addiction complexes and intragenomic conflict. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 279: 3706–3715.
- Raychoudhury, R., Baldo, L., Oliveira, D.C. & Werren, J.H. 2009. Modes of acquisition of Wolbachia: horizontal transfer, hybrid introgression, and codivergence in the *Nasonia* species complex. *Evolution* 63: 165–183.
- Raynes, Y., Burch, C.L. & Weinreich, D.M. 2021. When good mutations go bad: how population size can change the direction of natural selection. *Evolutionary Biology*.
- Raynes, Y., Wylie, C.S., Sniegowski, P.D. & Weinreich, D.M. 2018. Sign of selection on mutation rate modifiers depends on population size Yevgeniy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* in press.
- Reed, F.A., Reeves, R.G. & Aquadro, C.F. 2005. Evidence of susceptibility and resistance to cryptic X-linked meiotic drive in natural populations of *Drosophila melanogaster*. *Evolution* 59: 1280–1291.
- Reif, F. 1961. The Competitive World of the Pure Scientist: The quest for prestige can cause conflict between the goals of science and the goals of the scientist. *Science* 134: 1957–1962.
- *Reiss, D., Mialdea, G., Miele, V., de Vienne, D.M., Peccoud, J., Gilbert, C., et al. 2019. Global survey of mobile DNA horizontal transfer in arthropods reveals Lepidoptera as a prime hotspot. *PLoS Genetics* 15: 1–17.
- Richardson, M.F., Weinert, L.A., Welch, J.J., Linheiro, R.S., Magwire, M.M., Jiggins, F.M., et al. 2012. Population Genomics of the Wolbachia Endosymbiont in *Drosophila melanogaster*. *PLoS Genetics* 8: e1003129. Public Library of Science.

- Ridley, M. 1996. *Evolution*, 2nd edition. Blackwell.
- *Riegler, M., Charlat, S., Stauffer, C., Mercot, H. & Merçot, H. 2004. *Wolbachia* transfer from *Rhagoletis cerasi* to *Drosophila simulans*: investigating the outcomes of host-symbiont coevolution. *Appl Environ Microbiol* 70: 273–279.
- Rivoire, O. & Leibler, S. 2014. A model for the generation and transmission of variations in evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111: E1940–9.
- Rohrmann, G.F. 2013. Introduction to the baculoviruses, their taxonomy, and evolution. In: *Baculovirus Molecular Biology*, pp. 1–24. National Center for Biotechnology Information (US), Bethesda (MD).
- Rosenberg, E. & Zilber-Rosenberg, I. 2018. The hologenome concept of evolution after 10 years. *Microbiome* 6: 14. *Microbiome*.
- Rousset, F. & Solignac, M. 1995. Evolution of single and double *Wolbachia* symbioses during speciation in the *Drosophila simulans* complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92: 6389–6393.
- Roux, C., Fra, C., Romiguier, J., Anciaux, Y., Galtier, N. & Bierne, N. 2016. Shedding Light on the Grey Zone of Speciation along a Continuum of Genomic Divergence. 1–22.
- Ruiz-Mirazo, K., Briones, C. & de la Escosura, A. 2014. Prebiotic Systems Chemistry: New Perspectives for the Origins of Life. *Chem. Rev.* 114: 285–366.
- Sachs, J.L., Mueller, U.G., Wilcox, T.P. & Bull, J.J. 2004. The evolution of cooperation. *Quarterly Review of Biology* 79: 135–160.
- Sagan, C. 1997. *The Demon-Haunted World: Science as a Candle in the Dark*. Random House.
- Saint-Leandre, B., Nguyen, S.C. & Levine, M.T. 2019. Diversification and collapse of a telomere elongation mechanism. *Genome Res.* 29: 920–931.
- Sandler, L. & Novitski, E. 1957. Meiotic Drive as an Evolutionary Force. *The American Naturalist* 91: 105–110.
- Schaack, S., Gilbert, C. & Feschotte, C. 2010. Promiscuous DNA: horizontal transfer of transposable elements and why it matters for eukaryotic evolution. *Trends in ecology & evolution* 25: 537–46.
- Scheurmann, E. 1920. *Le Papalagi: les paroles de Touiavii, chef de la tribu de Tiavéa dans les îles Samoa* (D. Roudière, tran). Pocket, Paris.
- Schneider, S.E. & Thomas, J.H. 2014. Accidental genetic engineers: Horizontal sequence transfer from parasitoid wasps to their lepidopteran hosts. *PLoS ONE* 9: e109446.
- Schulman, R., Yurke, B. & Winfree, E. 2012. Robust self-replication of combinatorial information via crystal growth and scission. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109: 6405–6410.
- Shapiro, R. 2006. Small molecule interactions were central to the origin of life. *Q Rev Biol* 81: 105–125.
- Shropshire, J.D. & Bordenstein, S.R. 2019. Two-by-one model of cytoplasmic incompatibility: Synthetic recapitulation by transgenic expression of *cifA* and *cifB* in *Drosophila*. *PLoS Genetics* 15: 1–20.
- Shropshire, J.D., Leigh, B. & Bordenstein, S.R. 2020. Symbiont-mediated cytoplasmic incompatibility: What have we learned in 50 years? *eLife* 9: e61989.
- Shropshire, J.D., Leigh, B., Bordenstein, S.R., Duploux, A., Riegler, M., Brownlie, J.C., et al. 2019. Models and Nomenclature for Cytoplasmic Incompatibility: Caution over Premature Conclusions. *Trends in Genetics* 35: 399–400.
- Sicard, A., Pirolles, E., Gallet, R., Vernerey, M.S., Yvon, M., Urbino, C., et al. 2019. A multicellular way of life for a multipartite virus. *eLife* 8: 1–14.
- Sicard, M., Namias, A., Perriat-Sanguinet, M., Carron, E., Unal, S., Altinli, M., et al. 2021. Cytoplasmic Incompatibility Variations in Relation with *Wolbachia* *cid* Genes Divergence in *Culex pipiens*. *mBio* 12: e02797–20.
- Silva, J.C., Loreto, E.L. & Clark, J.B. 2004. Factors that affect the horizontal transfer of transposable elements. *Current issues in molecular biology* 6: 57–72.
- Simmonds, H.W. 1923. All female families of *Hypolimnas bolina* bred in Fiji. *Proc. R. Entomol. Soc. London* ix–xii.
- *Simões, P.M.M., Mialdea, G., Reiss, D., Sagot, M.-F.M.-F. & Charlat, S. 2011. *Wolbachia* detection: an assessment of standard PCR protocols. *Molecular ecology resources* 11: 567–72.
- Stephens, C. 2004. Selection, Drift, and the “Forces” of Evolution*. *Philosophy of Science* 71: 550–570.
- Stouthamer, R., Russell, J.E., Vavre, F. & Nunney, L. 2010. Intragenomic conflict in populations infected by *Parthenogenesis Inducing Wolbachia* ends with irreversible loss of sexual reproduction. *BMC Evolutionary Biology* 10.
- Strassman, J.E., Queller, D.C., Avise, J.C. & Ayala, F.J. 2011. In the Light of Evolution V: Cooperation and Conflict. The National Academies Press, Washington, DC.
- Sutherland, J.D. 2017. Opinion: Studies on the origin of life — the end of the beginning. *Nat Rev Chem* 1: 0012.
- Szathmáry, E. & Maynard Smith, J. 1995. The major evolutionary transitions. *Nature* 374: 227–232.
- Szöllősi, G.J., Rosikiewicz, W., Boussau, B., Tannier, E. & Daubin, V. 2013. Efficient exploration of the space of reconciled gene trees. *Systematic biology* 62: 901–12.

- Teixeira, L., Ferreira, Á. & Ashburner, M. 2008. The bacterial symbiont *Wolbachia* induces resistance to RNA viral infections in *Drosophila melanogaster*. *PLoS Biology* 6: 2753–2763.
- Turelli, M. 1994. Evolution of incompatibility-inducing microbes and their hosts. *Evolution* 48: 1500–1513.
- Turelli, M., Cooper, B.S., Richardson, K.M., Ginsberg, P.S., Peckenpaugh, B., Antelope, C.X., et al. 2018. Rapid Global Spread of wRi-like *Wolbachia* across Multiple *Drosophila*. *Current Biology* 28: 963–971.e8.
- Turelli, M. & Hoffmann, A.A. 1995. Cytoplasmic incompatibility in *Drosophila simulans*: dynamics and parameter estimates from natural populations. *Genetics* 140: 1319–1338.
- Vaidya, N., Manapat, M.L., Chen, I.A., Xulvi-Brunet, R., Hayden, E.J. & Lehman, N. 2012. Spontaneous network formation among cooperative RNA replicators. *Nature* 491: 72–77.
- Vasas, V., Fernando, C., Santos, M., Kauffman, S. & Szathmáry, E. 2012. Evolution before genes. *Biology Direct* 7: 1–14.
- Vasas, V., Szathmáry, E. & Santos, M. 2010. Lack of evolvability in self-sustaining autocatalytic networks constraints metabolism-first scenarios for the origin of life. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107: 1470–1475.
- *Vavre, F. & Charlat, S. 2012. Making (good) use of *Wolbachia*: What the models say. *Current Opinion in Microbiology* 15.
- Vavre, F., Fleury, F., Lepetit, D., Fouillet, P. & Bouletreau, M. 1999. Phylogenetic evidence for horizontal transmission of *Wolbachia* in host-parasitoid associations. *Mol Biol Evol* 16: 1711–1723.
- Vorburger, C. & Gouskov, A. 2011. Only helpful when required: A longevity cost of harbouring defensive symbionts. *Journal of Evolutionary Biology* 24: 1611–1617.
- Wade, M.J. 1985. Soft Selection, Hard Selection, Kin Selection, and Group Selection. *The American naturalist* 125: 61–73.
- Wallau, G.L., Ortiz, M.F. & Loreto, E.L.S. 2012. Horizontal transposon transfer in eukarya: Detection, bias, and perspectives. *Genome Biology and Evolution* 4: 689–699.
- Weeks, A.R., Turelli, M., Harcombe, W.R., Reynolds, K.T. & Hoffmann, A.A. 2007. From parasite to mutualist: Rapid evolution of *Wolbachia* in natural populations of *Drosophila*. *PLoS Biology* 5: 0997–1005.
- Werren, J.H. & Windsor, D.M. 2000. *Wolbachia* infection frequencies in insects: evidence of a global equilibrium? *Proc Biol Sci* 267: 1277–1285.
- Werren, J.H., Zhang, W. & Guo, L.R. 1995. Evolution and phylogeny of *Wolbachia*: reproductive parasites of arthropods. *Proc Biol Sci* 261: 55–63.
- Wideman, J.G., Inkpen, S.A., Doolittle, W.F. & Redfield, R.J. 2019. Mutationism, not Lamarckism, captures the novelty of CRISPR–Cas. *Biol Philos* 34: 12.
- Wray, G.A., Hoekstra, H.E., Futuyma, D.J., Lenski, R.E., Mackay, T.F.C., Schluter, D., et al. 2014. Does evolutionary theory need a rethink? No, all is well. *Nature* 514: 161–164.
- Yamaguchi, Y., Park, J.-H. & Inouye, M. 2011. Toxin-Antitoxin Systems in Bacteria and Archaea. *Annual Review of Genetics* 45: 61–79. *Annual Reviews*.
- Yen, J.H. & Barr, A.R. 1971. New hypothesis of the cause of cytoplasmic incompatibility in *Culex pipiens* L. *Nature* 232: 657–658.
- Yoshiyama, M., Tu, Z., Kainoh, Y., Honda, H., Shono, T. & Kimura, K. 2001. Possible horizontal transfer of a transposable element from host to parasitoid. *Molecular Biology and Evolution* 18: 1952–1958.
- *Zabalou, S., Charlat, S., Nirgianaki, A., Lachaise, D., Merçot, H., Bourtzis, K., et al. 2004. Natural *Wolbachia* infections in the *Drosophila yakuba* species complex do not induce cytoplasmic incompatibility but fully rescue the wRi modification. *Genetics* 167: 827–834.
- Zeravcic, Z. & Brenner, M.P. 2014. Self-replicating colloidal clusters. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111: 1748–1753.