

À cette époque, Thomas Heams, aujourd'hui enseignant-chercheur à AgroParisTech, m'a demandé de diriger sa thèse. Je travaillais alors à l'Inserm à l'institut Cochin, à Paris. Nous avons commencé nos travaux avec une technique d'analyse d'expression des gènes cellule par cellule, ce qui se faisait manuellement, alors qu'aujourd'hui des robots le font automatiquement. Nous avons obtenu des résultats préliminaires, publiés en 2003. Dans le même temps, j'ai fait plusieurs demandes de financement, ce qui était indispensable pour continuer et développer cette recherche, mais elles ont toutes été retoquées.



Au moins 10% des protéines interagissent avec plus de 100 partenaires



Malgré les refus que j'essayais, alors même que mes hypothèses se vérifiaient et que mes idées s'étaient répandues grâce à la publication concomitante du livre *Ni Dieu ni gène*, en 2000, je ne pouvais pas revenir en arrière et me remettre à séquencer des génomes comme si de rien n'était... C'est pourquoi, d'un commun accord avec Axel Kahn, qui dirigeait l'institut Cochin, et Christian Bréchet, alors directeur de l'Inserm, j'ai rejoint le centre Cavaillès, à l'École normale supérieure, à Paris. De là, je pouvais développer les aspects épistémologiques et philosophiques de mon travail tout en continuant, si possible, des collaborations avec des équipes d'expérimentateurs.

Après votre arrivée au centre Cavaillès, en 2003, comment êtes-vous parvenu à faire la démonstration expérimentale de vos prédictions ?

J'ai poursuivi ma collaboration avec les équipes qui s'intéressaient à ma théorie, en particulier celles d'Olivier Gandrillon, à l'École normale supérieure de Lyon, et d'Andrés Paldi à l'École pratique des hautes études, à Paris. Nous avons formé le groupe de recherche Stochagène qui a reçu un financement de l'Agence nationale de la recherche en 2012. Nous avons cosigné une série d'articles sur l'expression stochastique des gènes, dont l'un a fourni, en 2016, la démonstration expérimentale

du pic de variabilité précédant la différenciation cellulaire. Tout récemment encore, en novembre 2019, l'équipe d'Olivier Gandrillon a apporté une nouvelle preuve du rôle de la variabilité de l'expression des gènes dans la différenciation cellulaire (voir l'encadré page 61).

Au-delà de l'expérimentation, vous avez également réalisé des travaux de simulation reposant sur des automates cellulaires. Que nous apprennent ces travaux et quelle valeur accorder à leurs résultats ?

Ces travaux ont été possibles grâce à une collaboration avec un physicien de l'université Pierre-et-Marie-Curie, à Paris (aujourd'hui Sorbonne Université), Bertrand Laforge. Nous avons réalisé des simulations numériques dont l'objectif était de montrer qu'un modèle de hasard-sélection peut expliquer la formation de structures organisées et reproductibles. Nous avons créé des automates cellulaires qui se différencient de façon aléatoire, mais qui se stabilisent en fonction de l'activité de synthèse des autres automates cellulaires. Les résultats, publiés en 2005, ont montré que des structures organisées stables émergent d'un équilibre entre la variation aléatoire intrinsèque des cellules et leur stabilisation par les conditions environnementales.

Une autre observation plus inattendue a retenu notre attention : la modification de certains paramètres entraîne la formation de bourgeonnements cellulaires qui évoquent un processus de cancérisation. Cette simulation simple montre donc qu'une prolifération cellulaire incontrôlée peut être consécutive à une rupture de l'équilibre entre la variation aléatoire intrinsèque des cellules et leur stabilisation par leur environnement. Il s'agit de simulations et non de cellules réelles, mais cela donne des idées pour orienter la recherche expérimentale. Et depuis la publication de ce travail, de nombreuses données expérimentales fondées sur divers modèles de cancers suggèrent très fortement qu'il existe un lien entre les interactions cellulaires et l'expression stochastique des gènes dans les processus de cancérogenèse.

Associer la cancérogenèse à un déséquilibre des interactions cellulaires rejoint l'approche évolutionniste des cancers. Quel lien faites-vous entre les mécanismes cellulaires de hasard-sélection et l'évolution darwinienne ?

Je considère que la sélection externe (darwinienne) et la sélection cellulaire sont interconnectées de façon causale. Habituellement, on sépare l'évolution des espèces (la phylogenèse) du fonctionnement des sociétés cellulaires impliqué dans le développement embryonnaire (l'ontogenèse). Avec ma théorie, les deux sont intimement liés puisque la structure tissulaire joue comme une contrainte sélective sur chaque



> cellule, mais que cette structure tissulaire est elle-même soumise à la sélection darwinienne. Les deux phénomènes ne sont donc pas indépendants, mais causalement liés.

Pour exprimer cette idée, j'ai formé le concept d'ontophylogénèse, qui entraîne un bouleversement profond dans notre façon de voir le vivant. Dans cette conception, l'entité première du vivant n'est plus l'organisme ou l'espèce, mais la lignée généalogique. L'organisme et l'espèce ne sont plus que deux entités secondaires, et l'ontogénèse et la phylogénèse, deux manières d'approcher le même phénomène: le flux continu des générations – de cellules ou d'individus.

Dans votre dernier livre, vous revisitez l'histoire de la génétique et concluez qu'il ne s'agit pas d'une théorie véritablement scientifique. Pouvez-vous nous expliquer cette interprétation très radicale ?

La génétique est fondée sur un mythe: dans les années 1860, le moine morave Gregor Mendel aurait découvert expérimentalement les lois de la génétique et les facteurs héréditaires qui seront appelés plus tard des gènes. Or, dans son texte, Mendel ne parle que de caractères, aussi bien pour les petits pois adultes que pour leurs cellules germinales. Et lorsqu'il transcrit en équation le résultat de ses hybridations, il utilise des symboles qui formalisent les caractères, pas la composition génique des gamètes.

Le gène est un concept et, comme tout concept, il peut être remis en question

Ce qu'il faut retenir, c'est que Mendel n'a pas découvert empiriquement le gène, mais que ce concept a été construit au cours des cinquante années qui ont suivi. La première définition du gène, formulée par le botaniste danois Wilhem Johannsen en 1909, était très vague, et elle l'est restée en 1933 lorsque le biologiste américain Thomas Morgan a reçu son prix Nobel pour sa découverte du rôle des chromosomes dans l'hérédité: Morgan a déclaré lors de sa conférence Nobel que cela ne faisait aucune différence qu'il s'agisse «d'une unité hypothétique ou d'une particule

matérielle». En réalité, le gène est un concept et non une entité matérielle clairement définie, et, comme tout concept, il peut légitimement être remis en question.

De là à remettre en cause la légitimité de la génétique ?

On ne peut plus enseigner les lois dites «de Mendel», qui reposent sur la transmission des allèles dominants ou récessifs et se passent de l'environnement, tout en affirmant que l'action des gènes est modulée par des facteurs environnementaux tels que les «modifications épigénétiques». Les lois de Mendel impliquent un déterminisme exclusif du gène et se traduisent par un programme de recherche centré sur son action. Si elles sont infirmées par l'action de facteurs épigénétiques, il faut le dire et y renoncer une fois pour toutes. D'autant que les généticiens utilisent ce double discours incompatible avec la pratique scientifique depuis les débuts de leur discipline.

Dans mon livre, je cite notamment le zoologiste allemand Richard Woltereck, qui a proposé dès 1909 le concept de «norme de réaction», selon lequel un même génotype peut conduire à différents phénotypes en fonction de l'environnement. L'épigénétique n'est donc pas une nouveauté, elle prolonge une idée qui coexiste depuis le début du siècle précédent avec le déterminisme des lois de Mendel, alors que les deux sont incompatibles. D'ailleurs, l'épigénétique, telle qu'elle est comprise aujourd'hui, ne se substitue pas à la génétique, mais s'y ajoute en introduisant l'idée qu'il existe des niveaux d'explication complémentaires. Finalement, elle conforte donc la place centrale du gène en biologie. C'est pour cette raison que je dis que la génétique est une idéologie et non une théorie scientifique.

Vous avez publié quatre ouvrages où vous développez de nombreux arguments épistémologiques et historiques pour étayer votre théorie. Pensez-vous que cette démarche vous sert ou vous dessert ?

Chacun de ces ouvrages amène soit de nouveaux éléments, soit des éclairages et des perspectives différentes autour d'une approche darwinienne du vivant. Par exemple, dans *L'Origine des individus*, qui n'est pas un livre de vulgarisation comme l'était *Ni Dieu ni gène*, je consacre un grand chapitre à la théorie de l'autoorganisation. Cette théorie explique la complexité des êtres vivants par un cadre conceptuel holiste (où le tout est plus que la somme de ses parties, et donc où l'organisme est plus que la somme de ses composants biologiques) et des propriétés dites «émergentes», c'est-à-dire qui apparaissent lorsque l'on change d'échelle et qui ne sont pas explicables par les seules propriétés des composants du niveau inférieur.