

*Le travail de l'être humain sera-t-il remplacé par celui de son avatar robotisé et informatisé ?
(Voir à l'intérieur la synthèse de la conférence-débat « Transformations dans le monde du travail et de l'emploi »)*

La

Lettre

de

CHERCHEURS

TOUJOURS

SOMMAIRE

pages

AVANT-PROPOS	3
CONFÉRENCES-DÉBATS	3
TRANSFORMATIONS DANS LE MONDE DU TRAVAIL ET DE L'EMPLOI	3
<i>Michel ALLENBACH</i>	
GÉNOME ET ÉVOLUTION	12
<i>Bernard DUJON</i>	
RENCONTRE INTER-GÉNÉRATIONNELLE	24
HISTOIRE DES TECHNIQUES : L'AUTOMOBILE	24
<i>Jean BILLARD</i>	
ACTUALITÉ SCIENTIFIQUE	26
POINT SUR LES TRAITEMENTS DE LA COVID 19	26
<i>Claude MONNERET</i>	
ARTICLE DE RÉFLEXION	33
CARACTÉRISER LES ÉVOLUTIONS	33
<i>Claude Paul BRUTER</i>	
MANIFESTATIONS DU 1^{ER} SEMESTRE 2022	37
PROCHAINE CONFÉRENCE-DÉBAT	38
BULLETTIN D'ADHÉSION	39

Note sur l'illustration de la couverture

Cette illustration est inspirée de la célèbre fresque, *La création d'Adam*, peinte par Michel-Ange, en 1510-1511, au centre de la voûte de la chapelle Sixtine de Rome. La main de Dieu n'a pas été retouchée, en particulier son index est resté à légère distance de la main voisine. La main de l'Homme, relâchée sur la peinture originale, a été remplacée ici par celle du Robot, nécessairement plus raide mais peut-être aussi d'allure moins soumise... La même image a été reprise dans d'innombrables sites, mais sans référence à l'original, rendant impossible d'en déterminer la source princeps pour lui assigner un copyright. Si cette origine était retrouvée, elle sera indiquée dans la version internet du présent bulletin.

AVANT-PROPOS

Il a été difficile de confectionner, en cette fin d'année 2021, le numéro d'hiver de notre bulletin, traditionnellement consacré aux synthèses et documents relatifs à nos conférences-débats et ateliers. Ces réunions ont été raréfiées par les restrictions qu'ont imposées la pandémie de la Covid-19 et l'indisponibilité de certaines personnes pressenties. Nos auteurs, souvent confrontés à des difficultés professionnelles majeures, se devaient de privilégier les activités que leur fonction exige. De plus, la plupart des documents sont arrivés tardivement, ce qui explique la sortie également tardive de ce bulletin*. Nous espérons que nos lecteurs nous feront bénéficier non seulement de leur indulgence, mais aussi de leur intérêt.

Yaroslav de Kouchkovsky, vice-président et éditeur

*À quelques endroits, des précisions sont données, entre crochets, sous forme d'un mot ou d'une courte phrase comprenant la mention NDLR, c'est-à-dire « note de la rédaction ».

CONFÉRENCES-DÉBATS

Visio conférence du 14 mai 2021

TRANSFORMATIONS DU TRAVAIL ET DE L'EMPLOI EN FRANCE ET DANS LE MONDE

Michel ALLENBACH

Ancien chargé de Mission interministérielle et chargé de recherche

Les transformations ont toujours existées, depuis des siècles. Les chasseurs des temps anciens, en se sédentarisant, sont devenus agriculteurs et, plus tard, avec le développement industriel et les besoins de la société, ouvriers, ingénieurs, médecins et avocats. Mais ces dernières décennies, ces transformations sont devenues plus rapides, grâce et à cause du développement numérique, de l'intelligence artificielle (IA) et de la robotique. En effet ces nouvelles technologies font intervenir l'homme et la machine, en amenant ainsi à une vraie transformation de la société humaine. À ces multiples causes s'ajoute aujourd'hui l'intervention maléfique du coronavirus, dont la pandémie et le confinement ont accéléré les changements du monde du travail au niveau international.

Nous pouvons associer *historiquement* le type de développement, coûteux pour l'environnement qui le précède, avec l'état de la crise climatique et les effets de la pandémie qui créent une situation d'ensemble générant une forte anxiété technologique, pour de nombreux salariés et indépendants *de tous niveaux professionnels*.



La question de l'« employabilité des salariés »

Le questionnement sur l'employabilité, présente et future, de l'homme, au titre d'un système économique et ses bouleversements, appelle de nouvelles réponses, avec les conditions présentes et réparables, concernant de nombreux métiers, de savoir-faire et de savoir-agir des salariés ainsi que de l'ensemble des compétences construites, dans tous les domaines, au fil des générations. Sont concernées à ce jour en France, quelque 11 000 références et expériences professionnelles inscrites dans le champ du travail salarié.

À propos de l'histoire en crise et de certaines de ses causes, on considère que c'est la Raison, la nôtre, qui est prise de vitesse par l'« entendement automatique ». L'homme, en surimposant la notion de « valeurs » dans l'utilisation excessive de la matière, a donné une place gigantesque à l'entropie, avec un modèle du capitalisme libéral pour la période récente, aggravant les impasses au cœur de nos espérances collectives et mondiales, dont celle d'un emploi digne pour tous, garantissant les spécificités de l'imaginaire humain, la Recherche et sa créativité, avec la diversité qualifiante de nouveaux métiers pour le plus grand nombre.

Le nouveau domaine scientifique, la science des données comme clé opératoire, les logiques de détermination des objectifs et de mise en œuvre de nature systémique avec l'induction, l'abduction, l'apprentissage machine et profond (*deep-learning*), etc., génèrent des déplacements conceptuels nouveaux et complexes dans les modes d'organisation, de gestion et de décisions, avec des compétences nouvelles et la restructuration du fonctionnement des entreprises avec la robotique et l'IA (intelligence artificielle).

La prévalence d'une gouvernance de type algorithmique tend à s'imposer au niveau mondial

L'innovation, à la base de tout système évolutif et productif, conduit à cette course qui s'est poursuivies 40 ans au rythme de ce qui a été appelé *loi de Moore* (1). [Voir la Note en fin d'article.]

Cette observation en rencontre une autre qui concerne la mondialisation du capital et ses effets. Elle est générée par la puissance de cette entropie, la diminution constatée de la progression de la productivité moyenne du travail qui, tout en étant encore très élevée, se traduit par l'affaiblissement des gains de productivité. Cela conduit à accroître par compensation une pratique qui amène une recherche de nature spéculative, avec ses effets sur la financiarisation des entreprises et ses impacts considérables en augmentation, sur la **souffrance au travail**.

C'est sur cette trame que la révolution numérique, en transformant les processus de travail au bureau, à l'usine, modifie les situations des salariés, qui perdent entre autres leurs marges d'autonomie, d'intervention procédurale et de décisions. On constate une forme de *prolétarisation* qui n'épargne ni les cadres moyens et supérieurs, ni les chercheurs.

La culture numérique est par définition une *Métaculture* (production de données réinterprétant le Réel et toutes les subcultures d'une société par le jeu de l'analyse des données, mais pour d'autres finalités et fonctionnalités à injecter dans l'économie et la vie des groupes sociaux). Depuis l'avènement de cette culture des cultures, un nouveau rapport de l'espace et du temps aux autres, aux savoirs, aux compétences constituées, interroge, et tente d'adapter, le système éducatif et les apprentissages avec le système de formation professionnelle, aux transformations, ici des savoirs et des comportements, là des managements, dans les entreprises et institutions de toutes tailles.

Les « empires digitaux » et leurs effets

Cette montée en surpuissance excessive des empires digitaux, avec les ambitions, empiète sur les fonctions régaliennes des États et complique, en la réduisant, leurs marges de manœuvre et de ripostes. Le numérique et son vocabulaire expriment des propositions technologiques, économiques, politiques avec cette pensée qu'il peut accompagner, modeler, augmenter, innover à une vitesse sans précédent. Le numérique est devenu le moyen d'accès et de gestion incontournable du monde, dans un siècle où n'ont jamais autant compté les désirs d'optimisation, d'efficacité et de performance. Dès lors, tout se pratique, s'échange, se monétise, via le numérique.

Le libre arbitre est altéré. La technologie a toujours influencé la liberté en bien ou en mal. De quel côté les nouvelles technologies vont faire pencher la balance, entre ceux qui ont les armes et ceux qui ne les ont pas ?



Ces algorithmes de la société réticulaire, *qui prend de vitesse toute critique de la raison*, ont conduit 22 scientifiques, dans un article publié dans une revue scientifique généraliste de référence, à nommer cet état le « shift », *un état de fait sans horizon* pour les populations de la planète.

Cette forme de réponse aux besoins et aux destinées culturelles et sociales, individuelles et collectives « oblitérant » donc les singularités, voire les subjectivités, interindividuelles, peut ainsi contribuer à la montée du sentiment diffus d'une certaine *violence sociale*.

Les interactions prometteuses Homme-Robot et leurs ambivalences

Il est considéré, sur d'autres versants de ces enjeux, que les avancées technologiques actuelles sont des sources d'évolution majeure pour l'environnement du travail et ses très riches contenus, pour les façons de travailler plus efficacement, mais sans méconnaître le coût humain :

- nouvelles configurations spatio-temporelles du travail (télétravail et entreprises, fin de la division du travail posté avec ses ambivalences, etc.) ;
- intensité en termes de charge et de temps de travail ;
- contrôle par des dispositifs informatisés ou par la hiérarchie ;
- contraintes de rythmes liées à des problématiques marchandes ou aux relations avec les collègues ;
- pénibilité physique et psychique d'un travail, entraînant des démotivations sérieuses avec leurs conséquences.

Pour les entreprises

Les principales modalités d'organisation concernant le partage du pouvoir décisionnel des équipes autonomes, les polyvalences et les rotations régulières des postes de travail, le recours à la sous-traitance pour l'activité principale et la pratique du juste temps, amènent a contrario à d'importants résultats opérationnels pour une entreprise qui réussit sa mutation numérique. On parle désormais d'entreprises étendues, virtuelles, matricielles, ou d'entreprises-pilotes, nouant des alliances avec des entreprises partenaires. Elles constituent ainsi un réseau souple d'acteurs économiques qui se coordonnent par des contrats ou par le marché pour réaliser des projets communs. S'y rattache le concept de « méthodes agiles » (il s'agit d'une souplesse dans l'organisation permettant une redéfinition rapide de la stratégie, des process, de la structure des collaborations, de la technologie) faisant face à un environnement instable en termes de demandes, de structure, de collaborateurs, de régulations à opérer, de relations clients...

De nombreuses entreprises, en particulier des PME, sont en cours de transformation avec cet idéal qui vient de loin, l'« entreprise libérée », avec ses droits nouveaux et un management, appelé maintenant « compétences douces » ; les grandes entreprises sont moins convaincues à ce propos.

Aperçu de certains aspects de la physionomie entrepreneuriale

Les interactions engendrées par l'IA et les algorithmes, l'ensemble des progrès de l'informatique et les combinaisons des briques technologiques ont démultiplié les capacités de stockage dans certaines parties du monde (par exemple en Islande, pour la stabilité de sa température annuelle...).

Les *Data Centers* consomment déjà 3% de l'énergie électrique mondiale, avec une consommation qui double tous les 4ans. Nous l'avons évoqué précédemment, les capacités de calcul doubleront jusqu'à récemment tous les 2 ans.

L'intelligence embarquée dans les machines, c'est-à-dire dans les programmes, les logiciels dont ils disposent, se retrouvent dans tous les domaines d'activités :

- les robots industriels. ;
- les entreprises du BTP (bâtiment et travaux publics), les usines de fabrication, les ateliers, les laboratoires de recherche, l'industrie automobile, l'aviation... ;
- l'agriculture ;
- la logistique et les transports ;
- la sécurité ;

- la Défense et les armées ;
- les services financiers et les banques ;
- la santé, le soin, les hôpitaux, les maisons de retraite ;
- l'énergie et l'environnement ;
- le commerce, les loisirs, le tourisme ;
- les robots multitâches humanoïdes, chabots, assistants vocaux ;
- l'intelligence émotionnelle (malgré ses avancées, elle est encore hors de portée de l'IA).

Le statut des robots

Avec les tentatives de donner un statut juridique au robot, l'Union européenne n'est pas parvenue, en 2017, à s'accorder sur cet enjeu fiscal, économique et financier. En faisant le travail des hommes, les *robots modifient la chaîne de valeur*. C'est l'outillage numérique, plus que le travail des hommes, qui, dans ce contexte en évolution rapide, crée de la Valeur, avec cette question ouverte concernant les prélèvements de nos régimes sociaux et de retraite.

Quelles en seront les conséquences pour l'homme au travail, dans son humanité et sa situation de *sujet*, dans l'avenir ? Ce sujet de grande ampleur intéresse l'anthropologie du futur, la réalité du sens investi de nos emplois et le sens des grandes orientations de la société, avec la place de l'homme dans toutes ses dimensions.

La prise de pouvoir sur nous-même par les algorithmes, qui « dissolvent » en quelque sorte nos systèmes sociaux et publics avec l'interface homme-machine, est au cœur des mutations en cours, dans tous les domaines. Cet environnement technologique est mondial autant que local : les satellites géostationnaires, les réseaux, la fibre optique, tous les terminaux et les capteurs, concrétisent un processus colossal, qui fonctionne et crée de l'innovation à une vitesse hallucinante.

C'est ce processus que le mathématicien Georgescu-Rögen (2) a appelé une exosomatization de l'humanité. Cinquante milliards d'artefacts technologiques sont estimés pour les années 2030 au titre de cette expansion prothétique de l'humanité.

Les enjeux des nouveaux modèles de pratique productive

L'enjeu des situations socioprofessionnelles, politiques et citoyennes sur l'avenir du travail humain face à l'intelligence artificielle et la robotique, dans tous les secteurs, se pose donc et en éclaire certains aspects.

La diminution irréductible des ressources de la planète et la difficile gestion de la suraccumulation des productions, avec leurs limites à terme, appellent un autre système pour cette gestion du « superflu » produit par les performances technologiques des GAFAM (Google, Apple, Facebook, Amazon, Microsoft) face à nos besoins essentiels. Il y a une véritable course de vitesse, de prix colossal, vers cette forme d'abîme de la pensée et de la créativité technologique, qui fait face au désir de l'homme social et de son projet de vie en société. Elle laisse la place à une certaine forme de déshumanisation violente, par cette normativité statistique qu'impose la gouvernance par les nombres et qui suspend les vérités du réel et de la mémoire historicisée des hommes.

L'espace numérique, avec le calculable et sa gouvernance mondialisée, peut-elle appeler une culture numérique, rendue accessible à des degrés de compréhension, de pratique et d'emploi accessibles à une large proportion des vingt-neuf millions environ d'actifs en France ? S'agit-il fondamentalement de ne pas se dissocier mentalement des cultures locales, du champ symbolique

des langues parlées, des aspirations et des rêves, tant personnels que collectifs, mais d'ouvrir largement l'accessibilité à la pratique des métiers nouveaux et à la création, avec des apprentissages permanents ?

Il apparaît important de se prémunir contre l'obsolescence programmée (c'est-à-dire la durée d'utilisation définie au moment de la fabrication des produits, des connaissances et des savoirs très spécialisés). Les besoins d'une nouvelle gouvernance dans ces domaines permettent seuls d'envisager ainsi, collectivement, de travailler résolument aux grands défis.

L'appel à la Science

On doit faire face aux nouvelles architectures de la connaissance, aux nouveaux outils pour penser, aux nouveaux horizons de la conscience, à l'importance à accorder aux affects dans la cognition... À cet effet, il faudrait pouvoir penser un nouveau contrat de découverte et d'inventivité avec les nouveaux outils cognitifs et engager le développement de ces nouveaux « savoirs devenir » qui peuvent enrichir la définition usuelle d'une compétence avec l'étalonnage consacré des trois savoirs :

- Savoirs généraux ;
- Savoir-faire et savoir-agir ;
- Savoir-être (et ses approches comportementalistes).

Les nouveaux « savoir-devenir » intéressent les métiers et les projets professionnels de générations entières, à une très grande échelle, qui sont liés à cette révolution industrielle et sociétale.

Pour l'heure, cette mainmise sur nos vies et notre environnement appelle de nouvelles compétences sociales et situationnelles qui vont devenir absolument stratégiques, davantage que les compétences techniques, qui peuvent rapidement devenir obsolètes, remplaçables qu'elles sont par d'autres machines.

Si les choix contraints ne s'imposent pas trop rapidement, avec leurs enjeux et risques personnels, *l'homme acceptera-t-il de travailler à grande échelle sous la direction d'un système d'intelligence artificielle ? Quel sera l'encadrement éthique pour la robotisation au travail ?*

D'après une étude d'opinion, tout en reconnaissant l'utilité performante des robots pour un nombre croissant de tâches, dont les plus pénibles, les trois quarts des Français estiment que les robots finiront par les remplacer et « voler leur emploi ». Au 19^e siècle, on disait ainsi qu'on volait la « main » des ouvriers lorsque les nouvelles machines sont apparues, avec leur aspect inquiétant, ce qui est allé jusqu'à provoquer leur destruction intentionnelle.

La division et les contenus réorganisés du travail permettent-ils d'évoluer vers une *division cognitive*, afin de réellement mobiliser la capacité des actifs, travailleurs et salariés, pour toute une série de tâches nouvelles, vers un nouvel « art de travailler », avec une subordination repensée ? Ergo, en grec, veut dire travailler, donc produire de la diversité et de l'évolution. Le travail, c'est du savoir référencé, qui fait histoire pour l'homme lui-même, sujet historique de mémoire et de cultures plurielles.

Quelles bifurcations historiques, pertinentes, prioritaires et fondées par l'homme lui-même, qui ne seraient pas destructrices, donc de nature « négentropique » ici, réponse de la nature à la « mort entropique » -, mais qui seraient à forte intensité réparatrices pour nos écosystèmes ? [NDLR : pour simplifier, la négentropie, écrite également négentropie et qui signifie entropie négative, peut être vue comme liée à l'ordre et l'information, soit l'envers de l'entropie thermodynamique.]

Menaces de déqualification et de disparition de nombreux métiers

Ce dernier point, très étudié, concerne les quatre critères généraux pour déterminer, au sein des entreprises, le caractère automatisable d'une tâche, c'est-à-dire sa **disparition** potentielle :

- absence d'adaptation du salarié ;
- absence de flexibilité ;
- absence de capacité à résoudre des problèmes ;
- absence d'interactions sociales.



L'OCDE rappelle et souligne qu'il n'existe pas de déterminisme technologique. La diffusion de la robotisation est très hétérogène selon les secteurs et les entreprises et de nombreux emplois ne peuvent être automatisés.

L'estimation des **déqualifications**, reconnaissables pour la période donnée, présente deux volets. Les différents types de déqualification ont été situés et l'automation redistribue les tâches. Elle peut en créer de nouvelles avec ces incidences :

- elle modifie les compétences requises pour travailler dans un environnement imprégné de nouvelles technologies ;
- elle conduit à une déqualification dont les tâches sont automatisées.

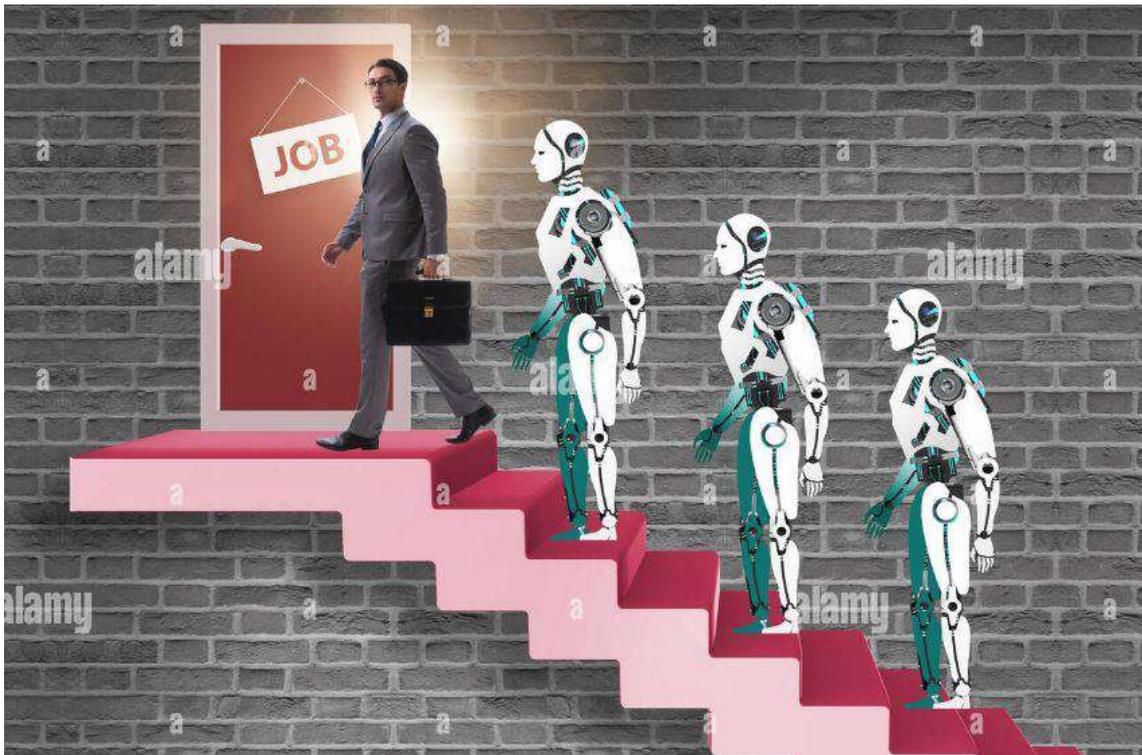
Les savoir-faire dans leur métier, accumulés pendant des années par des millions de salariés expérimentés, ne peuvent perdre brutalement leur intérêt. Ces risques sérieux de déqualification s'analysent précisément, secteur par secteur et métier par métier : ouvriers peu qualifiés (2 millions), professions intermédiaires (3 millions), dans les services (7 millions), mais aussi emplois très qualifiés comme ceux des pilotes et même de chercheurs. Les emplois de service étant estimés au total à environ 20 millions d'emplois.

Globalement, l'introduction de machines intelligentes, avec les effets constatés à partir des diagnostics d'employabilité liés aux requalifications et aux compétences transverses acquises par de très nombreux salariés, représente en France, pour toutes les catégories, une grave *perte de sens du travail effectué*. Elle s'amplifie de manière frappante par l'abandon effectif du poste de travail pour un nombre élevé de départs ; elle est en augmentation en France, un phénomène déjà constaté depuis quelques années aux États-Unis.

Les métiers en voie de disparition ou directement impactés pour le France font état, pour les années 2030, d'une base estimative et très provisoire de 243 métiers appelés à disparaître dans des proportions qui vont de 30 % à plus de 60 %, avec quelques exemples indicatifs :

- Comptables, bibliothécaires, documentalistes, architectes, maçons, médecins, avocats, gestionnaires immobiliers, auditeurs internes, courtiers en banque...
- Un volume globalisé, estimé à environ 40 % des emplois existants par continent pour l'Europe, les États-Unis, les pays du Sud-est asiatique, avec la Chine, moins pour l'Afrique, sont appelés à être requalifiés, se transformer, voir à disparaître.

L'éclairage apporté sur cette brillante performance et prouesse technologique que réussit le « calculable » avec l'IA au service de la consommation mondiale, pour une population estimée demain à environ dix milliards d'individus, conduit à la recommandation suivante : *Trouver impérativement un infléchissement pour une nouvelle évolution et modélisation fonctionnelles pour l'homme, avec une vue réfléchie sur ces nouveaux enjeux, en reconstruisant une économie bas carbone, limitant l'aggravation à terme d'un chômage massif à résorber avec des migrations climatiques colossales.* POURRA-T-ON ANTICIPER CE QUE SAUVER LE CLIMAT IMPLIQUERA COMME TRANSFORMATION SUR LE MARCHÉ DU TRAVAIL ? Qu'en serait-il d'une croissance infinie dans un monde fini ?



Notes

(1) La « loi de Moore » a été exprimée en 1965 dans le magazine *Electronics* par Gordon E. MOORE, ingénieur chez Fairchild Semiconductor, un des trois fondateurs d'Intel. Constatant que la « complexité des semi-conducteurs proposés en entrée de gamme » [il s'agissait du nombre de transistors] doublait tous les ans à coût constant depuis 1959, date de leur invention, il postulait la poursuite de cette croissance (en 1965, le circuit le plus performant comportait 64 transistors). Cette augmentation exponentielle fut rapidement nommée « loi de Moore » (doublement tous les deux ans) mais ajustée ultérieurement par la « deuxième loi de Moore ». Il a été depuis constaté un ralentissement de cette progression. [NDLR : ce qui est appelé ici *loi* est en effet une relation empirique, applicable dans des conditions données.]

(2) Nicholas GEORGESCU-RÖGEN [NDLR : plus fréquemment écrit ROEGEN] (1906- 1994), est sans conteste le plus grand économiste de la discipline dite *bioéconomie*. Il a fondé sa pensée sur la thermodynamique, notamment sur sa seconde loi, l'entropie, ou loi de dissipation. Il s'est beaucoup inspiré de la théorie de l'évolution de Darwin, décrivant le développement de la technologie comme le prolongement de l'évolution biologique de l'espèce humaine. Ceci l'a amené à créer ce concept de

bioéconomie. La prise en compte de l'entropie implique que l'économie doit être vue comme un système biologique, avec les contraintes qui affectent tout système vivant. Georgescu-Rögen démontre, avec la rigueur du mathématicien, que la recherche d'un état stationnaire pour l'économie actuelle n'est pas soutenable.

Selon Alain SUPIOT, juriste et professeur émérite au Collège de France, « Il serait bon qu'on se réaccorde sur des mesures qui soient à la hauteur des défis gigantesques qui nous attendent plutôt que se limiter au respect d'indicateurs chiffrés ».

Bibliographie

- Gaël Giraud, Felwine Sarr (2021) *L'économie à venir* (préface d'Alain Supiot), éd. LLL (les liens qui libèrent), Institut d'études avancées de Nantes, 208 pages.
- Dominique Méda (2021) *Le travail, une valeur en voie de disparition*, éd. Flammarion, coll. Champ essais, 416 pages.
- Alain Supiot (2020) *La gouvernance par les nombres*. Cours au Collège de France (2012-2014), éd. Pluriel, 608 pages.
- François Dubet, sous la direction de (2019) *Les Mutations du travail*, éd. La Découverte, coll. Recherche, 276 pages.
- Dominique Méda et Patricia Vendramin (2013) *Réinventer le Travail*, éd. Presses Universitaires de France. coll. Le lien social, 272 pages.
- Michelle Perrot (2014) *Mélancolie ouvrière*, éd. Seuil, coll. Histoire, 192 pages.
- Anne Sophie Bruno, Éric Geeekens, Nicolas Hatzfeld et Catherine Omnès, sous la direction de (2011) *La santé au travail, entre savoirs et pouvoirs (XIX^e-XX^e siècles)*, éd. Presses Universitaires de Rennes, coll. Pour une histoire du travail, 308 pages.
- Jacques Barthélémy et Gilbert Cette (2017) *Travailler au XXI^e siècle. L'ubérisation de l'économie*, éd. Odile Jacob, coll. Économie, 144 pages.
- Antonio A. Casilli (2021) *En attendant les robots, enquête sur le travail du clic*, éd. Seuil, coll. Essais, 400 pages.
- Gérard Amicel et Amine Boukerche (2020) *Autopsie de la Valeur Travail. A-t-on perdu tout le sens de l'effort ?* éd. Apogée, coll. Ateliers populaires de philosophie, 164 pages.
- Patrick Légeron (2015) *Le stress au travail*, éd. Odile Jacob, 384 pages.
- Jacques Suzman (2021) *Travailler, la grande affaire de l'humanité*, éd. Flammarion, coll. Essais, 480 pages.
- François Jarrige et Thomas le Roux Points (2020) *La Contamination du monde. Une histoire des pollutions à l'âge industriel*, éd. Seuil, coll. Univers Historique, 480 pages.
- Paulin Isnard et al. (2021) *Les Mondes de l'esclavage. Une histoire comparée*, éd. Seuil, coll. l'Univers historique, 1168 pages.
- Jean Latreille (2018) *Merci les Pauvres ! Essai*, éd. L'Harmattan, coll. Libre champ, 198 pages.
- Aurélie Jean (2021) *Les algorithmes font-ils la Loi ?* Éditions de l'Observatoire, 224 pages.

GÉNOMES ET ÉVOLUTION

Bernard DUJON

Professeur émérite à Sorbonne Université et à l'Institut Pasteur

Membre de l'Académie des Sciences

Département Génomes et Génétique, Institut Pasteur (bdujon@pasteur.fr)

Le décor

Peu d'aspects de la Biologie ont été plus profondément influencés par l'histoire des sciences que ce qui touche à l'évolution. L'émergence de la Génétique à la fin du 19^{ème} siècle avec ses **allèles** [1] et ses **mutations** [2] transformait l'idée d'une variation graduelle et progressive des caractères qui prévalait jusqu'alors en étapes discrètes, majeures, clairement distinguables les unes des autres. Même si, à l'origine, la nature précise des mutations restait évidemment inconnue, il devenait clair qu'il s'agissait de changements brusques, sans intermédiaires et immédiatement héréditaires. Au tournant du 20^{ème} siècle, on avait donc compris que, dans la continuité invariante des générations successives, si caractéristique du monde vivant, il existait une capacité intrinsèque de changement brutal. De plus, cette capacité était clairement distincte des variations individuelles qui peuvent affecter les organismes suite à leur exposition à différentes conditions environnementales et qui, elles, n'affectent pas les générations ultérieures. Il devenait donc clair que les causes de l'évolution biologique étaient à rechercher uniquement dans la transmission verticale, de génération en génération, d'un matériel génétique dont la nature n'était pas encore connue.

La découverte du rôle de l'ADN en 1944 [3], puis l'élucidation de sa structure moléculaire en 1953 [4], faisaient évidemment triompher cette vision car elles apportaient l'explication immédiate de l'invariance héréditaire simultanément à celle de l'existence de mutations. Constitué de deux très longues chaînes de sucres phosphorylés (des désoxyriboses, tous identiques entre eux) portant chacun l'une des quatre bases azotées qui entrent dans sa composition chimique (adénine, cytosine, guanine et thymine), l'ADN offre le parfait support matériel pour assurer la continuité intergénérationnelle du message héréditaire tout en permettant ses changements évolutifs. Le message héréditaire est constitué par l'ordre de succession des bases azotées le long des chaînes, ce qu'on appelle la **séquence des nucléotides** et que l'on représente généralement par la succession alphabétique des initiales des bases azotées (A, C, G et T). La continuité intergénérationnelle de ce message est assurée par le fait que les bases azotées des deux chaînes d'une même molécule d'ADN forment entre elles des liaisons hydrogènes dont l'énergie libre est suffisante pour assurer une très bonne spécificité chimique (A avec T et G avec C, on parle **d'appariement des bases**). Ainsi, le message génétique est-il perpétué inchangé au cours des générations successives par simple dédoublement – on dit **réplication** - d'une molécule d'ADN. Les copies sont identiques.

Ou presque. Car la conservation des séquences au cours des réplifications successives ne peut pas être strictement parfaite. D'abord parce qu'une spécificité chimique ne peut pas être absolue, c'est une grandeur quantifiable (elle suit les règles de la thermodynamique). Ensuite parce qu'il existe aussi d'autres mécanismes susceptibles d'altérer le message génétique entre générations à d'autres étapes que la réplication de l'ADN. Toutes les séquences d'ADN du monde vivant évoluent donc nécessairement au cours des générations successives d'organismes, devenant de moins en moins

facilement reconnaissables entre elles au cours du temps. Des mécanismes moléculaires complexes ont été développés dans le monde vivant pour diminuer tant que faire se peut les erreurs de réplication de l'ADN et aider à corriger le message génétique hérité de la génération précédente. La cinétique d'évolution des séquences d'ADN au cours des générations successives n'est donc pas directement déductible de la simple thermodynamique de la molécule, mais leur évolution reste inévitable. Elle est incluse dans la continuité héréditaire. Ainsi en était-on arrivé à expliquer l'évolution biologique dans la deuxième moitié du 20ème siècle.

Mais ces notions devaient être considérablement complétées et enrichies avec l'arrivée, il y a un peu plus de deux décennies, de l'analyse des génomes et, surtout, avec ses résultats les plus récents. En précisant davantage les différents mécanismes impliqués, le volume et la précision des données génomiques nous offre une nouvelle vision de l'évolution dans laquelle gains et pertes de gènes omniprésents complètent l'évolution des séquences d'ADN tandis qu'un certain degré d'échanges génétiques horizontaux vient s'ajouter à la transmission héréditaire verticale du message génétique. Pour être en mesure d'apprécier ces sujets, deux rappels méritent ici une brève mention car ils sont contre-intuitifs (et souvent présentés de façon incorrecte). D'abord, les séquences d'ADN sans aucune fonction particulière restent reconnaissables pendant des nombres astronomiques de générations successives. Il est simplement faux de penser que tout ce qui est inutile dans un génome est immédiatement éliminé. Les génomes sont criblés de traces fossiles. Ensuite, le monde vivant n'est constitué que de mutants des générations antérieures. Les lignées ou autres variétés qui nous sont familières ne sont en réalité que des instantanés arbitraires, choisis pour des raisons pratiques mais non pérennes.

La première remarque peut être illustrée simplement en calculant la divergence attendue des séquences d'ADN après un nombre croissant de générations successives. En admettant que les mutations sont indépendantes les unes des autres et qu'elles ne confèrent pas d'effet délétère important à l'organisme qui les porte (ce qui est vrai pour la très grande majorité d'entre elles), on trouve qu'avec un **taux de mutation** de $3,3 \times 10^{-10}$ /nucléotide/génération (taux moyen mesuré précisément chez la levure *Saccharomyces cerevisiae* et semblable chez beaucoup d'autres organismes), les lointains descendants d'un même ancêtre commun auront des séquences d'ADN qui divergent entre elles de seulement 10 % après environ 300 millions de générations successives et qu'il faut environ 2 milliards de générations successives pour qu'elles divergent de 50 % (c'est-à-dire restent encore reconnaissables). Ces nombres élevés expliquent le succès des reconstitutions phylogénétiques, même assez profondes. Mais ils n'impliquent pas que l'évolution soit très lente. Car, pour des organismes unicellulaires (comme la levure), il suffit de quelques millions d'années pour les atteindre. Les micro-organismes sont donc génétiquement très diversifiés. En revanche, ils correspondent évidemment à des durées beaucoup plus grandes pour des organismes ayant des temps de génération plus longs. Chez l'homme, où il existe une quarantaine de divisions cellulaires successives entre parents et enfants (c'est-à-dire une moyenne d'environ deux générations cellulaires par an), les nombres de générations calculées ici n'ont simplement pas de sens car ils dépassent l'origine de l'espèce. Et de fait, la divergence des séquences entre génomes individuels est de l'ordre de 0,1 % quand, chez la levure et d'autres unicellulaires, elle se situe entre 1 et 5 %.

La deuxième remarque peut être illustrée par quelques exemples simples. Avec le taux de mutation de la levure, on peut calculer qu'il existe environ 20 millions de mutants de levure dans chaque verre de bière en fermentation (avant filtration). C'est-à-dire plus que le nombre total de nucléotides du génome de levure (environ 13 millions). Un même calcul simple prédit l'existence d'environ 250

millions de mutants dans un hectare de blé. Il suffit donc d'une exploitation d'une cinquantaine d'hectares pour que le nombre de mutants de blé dépasse le nombre total de nucléotides de son génome (environ 15 milliards). Chez l'homme, le séquençage des génomes de centaines de trios père-mère-enfant, tous en bonne santé, a démontré qu'il apparaît en moyenne 45 nouvelles mutations ponctuelles à chaque génération (plus les mutations structurales, voir plus loin). Nous sommes donc tous des mutants ! Et le nombre total de mutations présentes dans la population mondiale dépasse donc de beaucoup le nombre de nucléotides du génome humain (environ 3 milliards). Alors, qu'est-ce que l'évolution au niveau des génomes ?

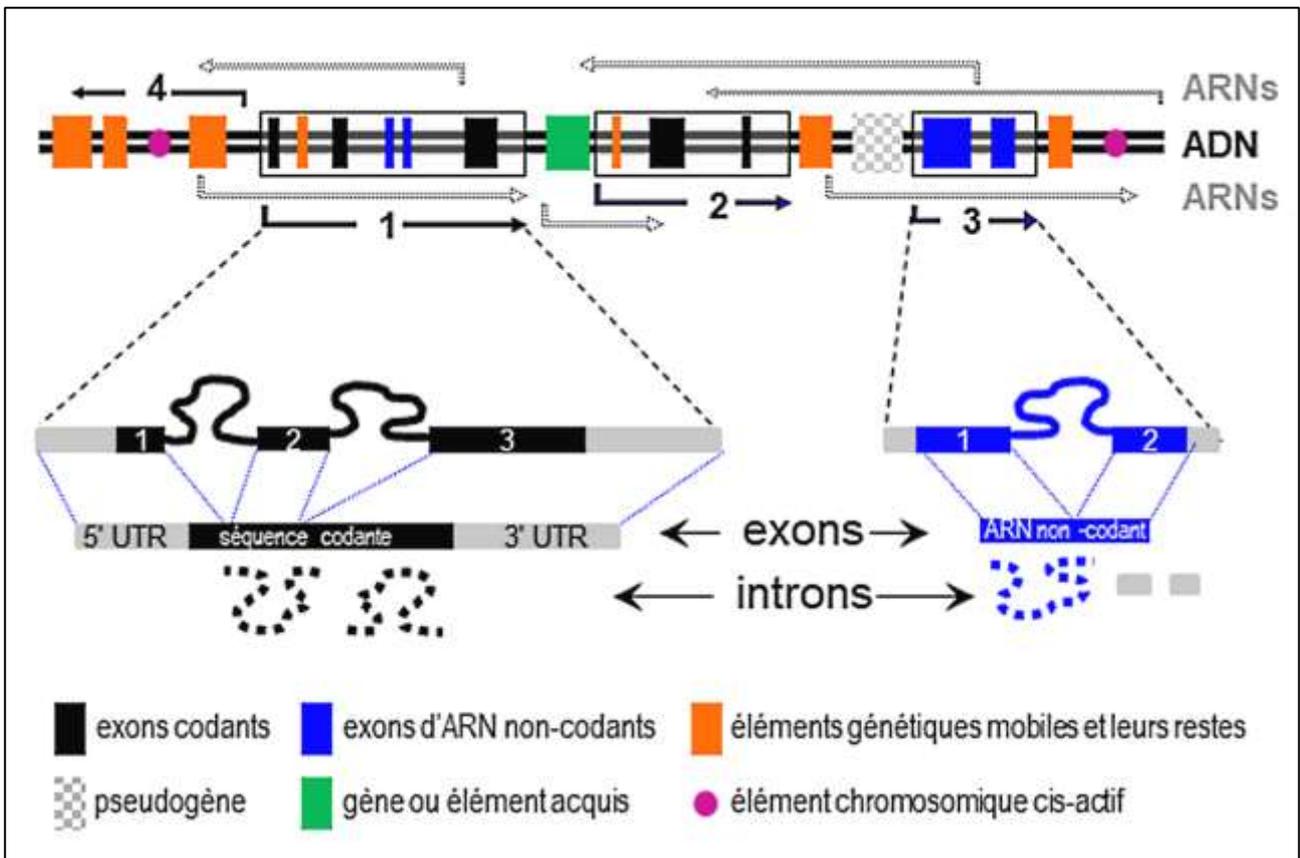


Figure 1. Schéma théorique d'un fragment de génome eucaryote et exemples d'épissage des molécules d'ARN. Les deux lignes noires horizontales symbolisent la molécule d'ADN sur laquelle sont représentés les segments qui correspondent aux différents éléments génétiques définis par leur fonction ou origine (code couleur en bas). L'ADN dirige la synthèse de molécules d'ARN (flèches orientées), produisant des transcrits primaires partiellement chevauchants dont la majorité (flèches grises) sont détruits dès leur synthèse tandis que d'autres (flèches noires numérotées) exerceront après modifications divers rôles fonctionnels dans la cellule. Un exemple de modifications, l'épissage, est symbolisé pour les transcrits 1 et 3 (les exons sont représentés par des boîtes, les introns par des lignes épaisses). Après épissage, le transcrit 1 produit un ARN messager dont la partie de séquence codante pour un peptide est représentée en noir tandis que le transcrit 3 produit un ARN non-codant (bleu). Le report de ces éléments fonctionnels sur le génome produit les images montrées dans les encadrements fins (correspondant aux transcrits primaires). Noter l'enchevêtrement possible de différents éléments génétiques.

Contenu, taille et variations des génomes

Répondre à cette question nécessite d'abord un bref rappel sur le contenu des génomes car, en réalité, les « gènes fonctionnels » ne sont pas constitués d'ADN mais d'ARN. Les molécules

d'ARN sont une autre catégorie d'acides nucléiques qui, contrairement à l'ADN n'est pas douée de continuité intergénérationnelle (sauf cas particuliers de virus). Les molécules d'ARN ne transportent donc pas de « gènes héréditaires » mais seulement les copies de ceux-ci, synthétisées à partir des molécules d'ADN dont le seul rôle, outre leur propre réplique à chaque génération, est de servir de matrice à la synthèse de molécules d'ARN naissantes. Or la plupart des molécules d'ARN naissantes, de séquence initialement identique à celle de l'ADN, subissent ou s'engagent dans de multiples réactions biochimiques qui peuvent les modifier profondément avant de pouvoir jouer leur rôle fonctionnel. Il ne faut donc pas s'attendre à trouver une image simple des « gènes fonctionnels » au niveau du génome. Parmi ces modifications se trouvent les réactions d'**épissage**, c'est-à-dire que des séquences internes aux ARN naissants, les **introns**, sont éliminés tandis que les deux séquences qui les flanquent, les **exons**, se trouvent raboutées [5]. L'image des séquences correspondantes au niveau du génome prendra donc l'apparence d'une alternance de segments, parfois complexe car entrecoupée par des segments d'autre nature comme illustré par la figure 1.

Avant d'aller plus loin on notera qu'exons et introns sont définis uniquement par rapport à la topologie des molécules d'ARN sans relation avec leur capacité de codage des protéines (et donc qu'il existe des introns codants et des exons non-codants). De plus, ceci s'applique aussi bien aux ARN apportant l'information génétique nécessaire à la synthèse des peptides (ARN messagers) qu'à ceux intervenant dans les mécanismes de leur synthèse (ARN ribosomiques, ARN de transferts) comme l'illustre la figure. À ces derniers s'ajoute une grande variété d'autres ARN non-codants, exerçant de multiples fonctions dans les cellules (ARNsno, ARNsn, télomerase, ARN interférents...) dont les séquences matrices au niveau du génome sont parfois enchevêtrées avec celles des catégories précédentes (figure 1). L'image est donc complexe mais encore incomplète, car s'ajoutent d'autres éléments génétiques essentiels dans les génomes. Tout d'abord, évidemment, ceux qui sont nécessaires à la perpétuation du génome lui-même (origines de réplique, centromères, télomères, courtes séquences répétées). Ils ne représentent en général qu'une faible partie des génomes. Mais surtout, ceux qui représentent les vestiges du passé ou les principaux moteurs de l'évolution à venir et qui peuvent occuper de très grandes parts des génomes. Parmi les traces du passé, on trouve des **pseudogènes**, vestiges d'anciens gènes inactivés par mutations qui peuvent être aussi nombreux que les gènes actifs dans un génome. Mais aussi des fragments d'origine diverse (provenant de mitochondries, de chloroplastes, de virus ou d'autres organismes) et surtout des restes d'éléments génétiques mobiles (transposons, rétrotransposons) dont les copies actives sont, elles, les principaux acteurs de l'évolution des génomes.

Les génomes sont donc toujours plus grands que ce qui est strictement nécessaire pour les fonctions immédiates des cellules et des organismes. Mais cet excès de taille est très différent selon les organismes. Chez les Bactéries et les Archées (les deux phylums procaryotes), les génomes sont compacts et dépassent rarement quelques millions de nucléotides. En revanche, chez les eucaryotes, la variation en taille des génomes dépasse 5 ordres de grandeurs depuis les 2 millions de nucléotides de certaines Microsporidies (des parasites intracellulaires) jusqu'à plusieurs centaines de milliards de nucléotides comme chez certaines Amibes (d'autres unicellulaires). Beaucoup d'eucaryotes pluricellulaires ont des génomes qui varient en taille d'une centaine de millions à un milliard de nucléotides.

Une partie de l'expansion des génomes eucaryotes est due à des multiplications internes (duplications, triplications, etc.) qui ont lieu au cours de l'évolution (voir plus loin). Mais une autre partie résulte de la contribution des différents restes fossiles et éléments mobiles brièvement

mentionnés ci-dessus. Ainsi, si les exons codants représentent à eux seuls environ les deux tiers du génome de la levure *S. cerevisiae* tandis qu'introns, exons non-codants et éléments génétiques mobiles ne représentent ensemble que quelques pourcents, c'est l'inverse chez l'homme où ces derniers couvrent à eux seuls plus des trois quarts du génome tandis que les exons codants représentent moins de 2 % du total. D'autres génomes d'organismes multicellulaires comme ceux du Nématode *Caenorhabditis elegans* ou de la Crucifère *Arabidopsis thaliana*, tous deux proches de 100 millions de nucléotides, montrent des compositions plus équilibrées entre exons codants, introns et éléments génétiques mobiles.

Mais ce qui importe surtout pour l'évolution, davantage que le contenu même des génomes, concerne leurs possibilités de variations. C'est sur ce dernier point que les résultats récents de la génomique nous ont apportés le plus de nouveautés. En effet, les comparaisons entre génomes montrent clairement qu'aux différences **ponctuelles** des séquences, correspondant au changement d'un seul ou d'un très petit nombre de nucléotides, s'ajoutent des différences dites **structurelles** qui peuvent affecter un très grand nombre de nucléotides simultanément, voire des chromosomes entiers. Les mutations structurelles étaient connues des généticiens depuis au moins un siècle (les premiers mutants de Drosophile), mais leur importance dans les populations naturelles restait inconnue. On savait que, parmi celles-ci, existent des **inversions**, des **duplications**, des **délétions** ou encore des **translocations** de fragments chromosomiques de grande taille. On sait maintenant qu'il existe aussi des phénomènes plus massifs tels que la **chromothripsie**, qui correspond à une réorganisation multiple et brutale de nombreux fragments d'un bras de chromosome, ou encore la **duplication globale** du génome, qui correspond à un doublement de tous les chromosomes. Certaines de ces variations structurelles (inversions, translocations réciproques) conservent les nombres de copies des gènes (sauf peut-être aux jonctions) tandis que d'autres (duplications, délétions, translocations non-réciproques) les modifient. On les désigne globalement par **CNV** (*copy number variants*).

L'importance des variations structurelles dans l'évolution des génomes n'a été reconnue que tardivement, avec les progrès des techniques de séquençage de l'ADN. En effet, si les premières méthodes de séquençage [6,7] avaient permis (après quelques optimisations) d'obtenir des séquences de qualité des premiers génomes de référence (bactéries, archées, *S. cerevisiae*, *C. elegans*, *A. thaliana*, Homme ...), leur puissance globale restait limitée par le fait que les fragments d'ADN séquencés étaient traités individuellement. Il était impossible d'envisager le séquençage de multiples individus d'une même population et donc d'avoir accès aux variations naturelles des génomes sur lesquelles se base l'évolution. L'idée d'immobiliser les fragments d'ADN de façon à permettre leur séquençage en parallèle, développée à partir des années 2000, allait aboutir (après diverses innovations techniques) à des appareils capables de séquencer des millions de fragments d'ADN en parallèle dans une même réaction. La puissance de séquençage était augmentée de manière proportionnelle (et le coût réduit inversement), ouvrant ainsi la voie à l'analyse des variations entre génomes individuels. Mais si ces technologies étaient excellentes pour identifier les mutations ponctuelles (la qualité des lectures est très élevée), elles sous-estimaient les variations structurelles entre génomes individuels car leurs séquences étaient assemblées à partir de lectures courtes en utilisant souvent le génome de référence comme modèle. Ce n'est qu'avec l'arrivée récente de la troisième génération de techniques de séquençage, mettant l'accent sur la longueur des lectures, que l'importance des variations structurelles dans l'évolution des génomes allait enfin pouvoir être évaluée précisément.

L'importance des variations structurelles dans l'évolution des génomes

Ceci peut être illustré avec le génome humain. Alors que, en 2015, la première analyse de 2 500 génomes issus de 26 populations humaines [8] indiquait des valeurs médianes de 4 à 5 millions de variations ponctuelles et de 2 à 2,5 millions de variations structurelles par génome, le séquençage d'une cohorte de 3 600 Islandais en 2021 par les méthodes de troisième génération [9] révélait plus de 22 mille variations structurelles en moyenne par génome, soit dix fois plus. Parmi celles-ci figurent un grand nombre d'insertions, de duplications ou de délétions de gènes, en plus des réarrangements chromosomiques résultant de l'activité des éléments génétiques mobiles. Notre génome est donc beaucoup plus polymorphe qu'on tendait habituellement à l'imaginer. Au total, plus de 130 000 variations structurelles différentes ont ainsi pu être identifiées dans cette population, pourtant limitée géographiquement, et certaines ont pu être associées à des caractéristiques particulières de leurs porteurs.

Une conséquence importante du polymorphisme structurel des génomes, largement ignorée précédemment, est que les lots de gènes, et non plus seulement leurs formes alléliques, ne sont pas strictement identiques entre individus d'une même espèce. Si certains gènes sont bien présents chez tous les membres de l'espèce comme on s'y attendait, d'autres ne se retrouvent que chez certains groupes d'individus manquant chez les autres, voire chez un seul individu. En étudiant un nombre suffisant de génomes individuels, on peut donc définir pour chaque espèce vivante un **génomecœur** (*core genome*), constitué de tous les gènes toujours présents chez tous les individus, et un **génometotal** (*pan-genome*), constitué des tous les gènes présents dans l'espèce mais pas chez tous ses représentants. Une grande surprise de la génomique a été la révélation de la grande différence quantitative entre les deux. Chez le riz, *Oryza sativa*, dont plus de 3 000 variétés ont déjà été séquencées, le *core-genome* compte environ 26 000 gènes (codant des protéines) pour un *pan-genome* d'environ 42 500 gènes, soit 1,6 fois plus. Chaque génome individuel de riz possède environ 35 700 gènes parmi lesquels 9 700 (27 %) sont donc **dispensables**, car pas présents dans toutes les variétés [10]. Il en va à peu près de même pour les tomates, *Solanum lycopersicum* où, après le séquençage de 725 variétés, un *pan-genome* d'environ 40 000 gènes a été décrit pour un *core-genome* d'environ 30 000 gènes [11]. Chez la levure, *S. cerevisiae*, le séquençage d'un millier de souches de provenances diverses a révélé [12] un *pan-genome* de 7 800 gènes pour un *core-genome* d'un peu moins de 5 000 gènes (1,6 fois plus petit). Dans chaque levure, environ 16 % des gènes en moyenne s'avèrent donc dispensables car absents des génomes d'autres levures de la même espèce.

Cette situation démontre que de nombreux gènes doivent se perdre et se gagner rapidement au cours de l'évolution. Une estimation portant sur la comparaison entre dix espèces de levures appartenant au genre *Lachancea*, a révélé un total de 1 686 gains et 1 947 pertes de gènes uniquement au cours de l'évolution de ce genre [13]. Les mécanismes moléculaires qui conduisent au gain et à la perte des gènes au cours des générations successives sont maintenant à peu près bien compris (Figure 2). Outre l'évolution des séquences d'ADN qui peuvent conduire aussi bien à la formation de pseudogènes inactifs qu'à la création *de novo* de gènes actifs (phénomène longtemps sous-estimé), l'essentiel des gains et pertes de gènes résulte des variations structurelles des génomes. Les gains de gènes sont obtenus par duplication (de simples copies en tandem ou de grands segments de chromosomes) ou par fusion de gènes anciens donnant naissance à de nouveaux gènes (ce dernier phénomène résulte souvent de l'activité des éléments génétiques mobiles). Les pertes de gènes

résultent de délétions (de tailles variables) ou de fissions de gènes existants (aux jonctions des variations structurelles ou suite à l'activité des éléments génétiques mobiles).

Que des gènes puissent se perdre ou se gagner au cours de l'évolution était attendue, mais c'est l'intensité du phénomène qui est le plus surprenant. Combien de gènes sont-ils donc dispensables dans un génome ? La réponse est beaucoup. Cette idée, contre-intuitive, a été une surprise des expériences d'inactivation systématique de tous les gènes (codant des protéines) identifiés par les séquences complètes des génomes. Chez la levure *S. cerevisiae*, après délétion expérimentale systématique de chacun des gènes (plus de 5 800 au total), moins de 20 % d'entre eux se révélèrent essentiels à la vie de la cellule [14]. Parmi les autres, moins d'un sur cinq conduit à une croissance réduite sur un milieu de culture standard après délétion. Au total donc, les deux tiers des gènes semblaient n'avoir aucune influence mesurable. Leur perte était neutre.

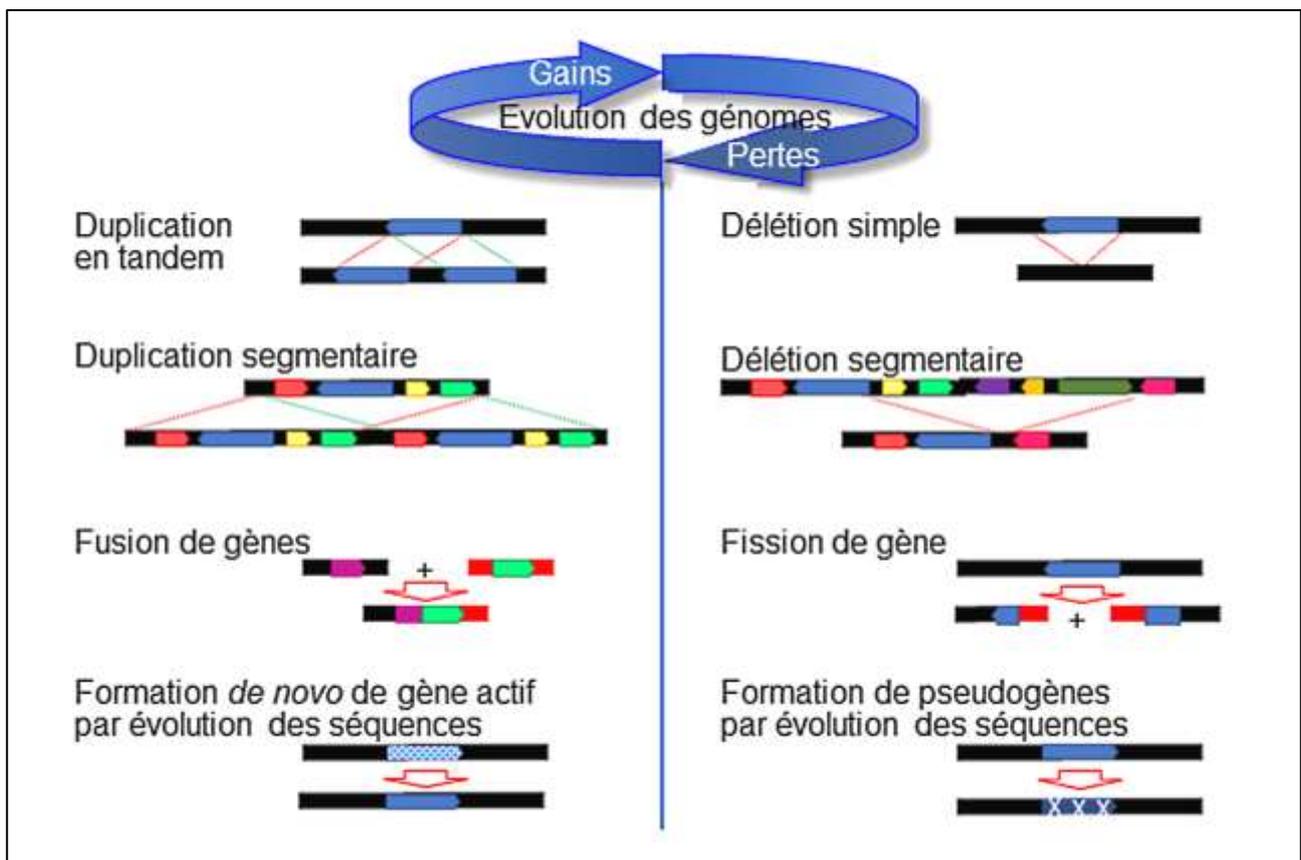


Figure 2. Principaux mécanismes de gain et de perte de gènes au cours de l'évolution des génomes. Les barres horizontales symbolisent les fragments de chromosomes. Les flèches colorées pleines symbolisent les gènes. Les duplications et délétions segmentaires peuvent atteindre de grandes tailles. Fusion et fission de gènes sont représentées ici comme jonctions des variations structurelles. Elles peuvent aussi être le résultat de l'activité d'éléments génétiques mobiles.

Ce résultat devait laisser incrédule une partie de la communauté scientifique. Pourtant, l'expérience répétée une dizaine d'années plus tard sur une autre souche de *S. cerevisiae* aboutissait aux mêmes chiffres. Ce n'est que dans des conditions très particulières, jamais rencontrées par une levure naturelle car incluant des composés chimiques artificiels, que des effets phénotypiques ont enfin pu être observés pour la majorité des gènes [15]. La rareté des gènes essentiels n'est pas propre à *S. cerevisiae*. Le même travail réalisé un peu plus tard sur la levure de fission, *Schizosaccharomyces pombe*, un champignon très éloigné évolutivement de *S. cerevisiae*, révélait une fraction légèrement

plus élevée de gènes essentiels à la vie (26 %) mais encore très loin de la majorité. De même, chez la drosophile *Drosophila melanogaster* ou le nématode *Caenorhabditis elegans*, l'inactivation systématique de chacun des gènes par interférence ARN (car la délétion des gènes n'y est pas aussi efficace que chez les levures) devaient donner des résultats encore plus marqués. Seulement 2 % des gènes de la drosophile sont essentiels à sa survie, et seulement 10 % des gènes de *C. elegans* modifient son phénotype quand on les inactive. Les génomes ne sont donc pas rationalisés, la plupart des gènes sont dispensables. Et c'est précisément dans ce fait que résident les immenses possibilités de l'évolution. Évidemment, la plupart des gènes essentiels à la vie se retrouvent dans les *core-genomes* des espèces, mais pas tous. Car le « fonds génétique » de chaque individu (c'est-à-dire la liste de ses autres gènes et leurs formes alléliques) intervient. Un gène essentiel chez un individu peut ne pas l'être chez un autre, créant des contraintes différentes sur l'évolution ultérieure de leurs descendances qui accélèrent la stratification des sous-populations. On estime qu'environ 15 % des gènes de levure sont dans ce cas.

Quels sont les mécanismes moléculaires responsables de l'évolution des génomes ?

Cette vision dynamique des génomes pose évidemment la question des mécanismes qui génèrent les variations. C'est là aussi un point sur lequel les résultats de la génomique ont apporté le plus de surprises. D'abord les génomes entiers se dupliquent. Ensuite les hybridations interspécifiques sont multiples. L'idée de duplication intégrale des génomes existait déjà sous forme d'hypothèse avant la connaissance des premiers génomes. Sur la base d'éléments très partiels, on imaginait que deux duplications génomiques totales avaient eu lieu à l'origine des vertébrés. Mais c'est surtout avec la levure *S. cerevisiae* que l'attention s'est focalisée sur ce mécanisme, car on pouvait en étudier les détails. L'existence de duplications ancestrales a ensuite été montrée dans les génomes du poisson téléostéen *Tetraodon nigroviridis*, du cilié *Paramecium tetraurelia* et dans bien d'autres exemples animaux (xénope, limule ...) et surtout végétaux, où les cas abondent. Chez ces derniers, on a même mis en évidence des triplications du génome comme celle qui est à l'origine des dicotylédones.

La difficulté d'identification des duplications ancestrales des génomes tient au fait que, au cours des générations successives après l'évènement, les copies dupliquées de gènes tendent à se perdre, laissant une copie unique placée aléatoirement sur l'un ou l'autre des deux chromosomes. Au cours des générations successives, deux blocs chromosomiques initialement dupliqués évoluent donc vers des blocs de moins en moins facilement identifiables car le nombre de gènes encore présents en deux copies (on les appelle **ohnologues**) diminue. Identifier une duplication ancestrale est donc d'autant plus difficile qu'elle est plus ancienne. Néanmoins, on a retrouvé les traces d'évènements qui datent de la transition Crétacé-Paléogène ou même de la transition Permien-Trias [16]. De façon intéressante, on constate d'ailleurs une étonnante surabondance de ces évènements lors de ces périodes géologiques de transition, suggérant un rôle important de ce mécanisme dans l'émergence de nouvelles lignées à la suite d'extinctions majeures. Comme imaginé par Susumo Ohno dès 1970 [17], on peut penser que la présence simultanée de deux copies dérivées du même gène ancestral dans un même génome facilite la spécialisation de fonctions (sub-fonctionnalisation) ou l'apparition de nouvelles fonctions (néo-fonctionnalisation) lorsque leurs séquences divergent. On notera aussi que, chez les organismes à reproduction sexuée obligatoire, la perte aléatoire de l'une ou l'autre des copies ohnologues au cours des générations successives conduit à la formation de sous-populations qui deviennent génétiquement incompatibles entre elles (car la copie restante n'est pas sur le même chromosome) et donc accélère la spéciation.

La duplication totale des génomes s'explique en partie par l'existence d'accidents relativement fréquents dans les cycles de division cellulaire (endoréplication au cours des mitoses ou production de gamètes non réduits au cours des méioses). On parle d'**autopolyploïdisation**. Mais on sait maintenant que la duplication des génomes peut aussi provenir d'**allopolyplôidisation**, c'est-à-dire de la formation d'un hybride entre espèces apparentées ayant donné naissance à une nouvelle lignée évolutive (c'est en réalité ce qui s'est passé dans le cas de la levure *S. cerevisiae*). Ceci nous amène donc à reconsidérer le rôle des hybrides dans l'évolution, longtemps jugé négligeable à cause de leur infertilité, bien que très important si l'on en juge par les traces laissées dans les génomes. En effet, avec l'augmentation des séquences disponibles dans les bases de données, on s'aperçoit que nombre de génomes d'une espèce donnée contient des fragments appartenant à une autre espèce. Il y a donc eu **introgression**. On notera que l'introgression est une méthode couramment employée en agronomie. On croise une lignée d'intérêt à laquelle on veut apporter un caractère nouveau avec une autre lignée possédant ce caractère pour obtenir un hybride que l'on fait reproduire par croisements en retour avec la lignée d'origine. Après plusieurs croisements en retour successifs, on obtient des descendants dont les génomes proviennent de la lignée d'origine à l'exception des gènes étrangers qui confèrent le caractère recherché.

Pour que ce mécanisme joue un rôle significatif dans l'évolution naturelle des génomes, il faut évidemment que les hybrides de première génération soient fertiles. Or ceci est beaucoup plus fréquent qu'on ne l'imagine généralement. Les hybrides ont une fertilité méiotique réduite à cause des divergences de séquence et d'ordre des gènes entre les génomes de leurs deux parents (démonstré chez les levures). Mais cette fertilité n'est souvent pas nulle. De plus, comme également démontré chez les levures, la duplication totale du génome des hybrides (par endoréplication) restore immédiatement leur fertilité méiotique normale. Il n'est donc pas étonnant de constater le grand nombre d'introgressions interspécifiques que l'on trouve dans les génomes fongiques (levures en particulier). Mais le phénomène n'est pas limité à ce groupe d'organismes. Le fait que l'on trouve des introgressions entre les génomes de lions, léopards et jaguars prouve que ce mécanisme d'évolution est actif même chez des organismes complexes comme les Mammifères. La présence de fragments de génomes néandertaliens chez les hommes modernes relève d'ailleurs du même phénomène.

En résumé, contrairement aux autopolyploïdisations qui ne dérogent pas à la règle de transmission héréditaire exclusivement verticale, les allopolyplôidisations démontrent qu'un certain degré d'échanges génétiques horizontaux existe aussi dans l'évolution. Quel rôle relatif jouent les deux mécanismes ?

Le rôle des transferts génétiques horizontaux dans l'évolution des génomes

En dehors des bactéries où l'acquisition horizontale de gènes étrangers peut-être spectaculaire comme, par exemple, avec la dissémination des résistances aux antibiotiques, le rôle des transferts génétiques horizontaux dans l'évolution des eucaryotes a longtemps été considéré comme négligeable, voire nul, faute d'exemples connus. La génomique devait remédier à cette situation en montrant qu'en plus des introgressions chromosomiques précédemment mentionnées (qui se limitent aux espèces apparentées), on trouve très fréquemment dans les différents génomes des fragments de séquence et des gènes provenant d'organismes très éloignés avec lesquels aucune hybridation possible n'est concevable. La découverte des rétrovirus avait déjà démontré, dès 1970, que des rétrocopies ADN des molécules d'ARN viral s'intégraient dans les génomes des cellules

infectées, mais on n'imaginait pas qu'elles seraient transmises durablement à la descendance de l'hôte. Or ce mécanisme semble avoir joué un rôle essentiel dans l'évolution.

On estime que les fragments de séquences plus ou moins altérées, héritées d'infections virales très anciennes, totaliseraient jusqu'à 8 % de notre génome. Beaucoup n'ont probablement aucune importance. Il ne s'agit que de restes fossiles. Mais il existe aussi des exemples spectaculaires comme les gènes des syncytines, les protéines placentaires qui permettent aux Mammifères d'être vivipares, dont l'origine virale est maintenant bien démontrée. L'analyse des génomes montre que, au cours de l'évolution des différents ordres de Mammifères, il y a eu plusieurs captures de gènes viraux ayant donné naissance à des syncytines distinctes. Le fait que l'on retrouve une capture semblable dans le génome de l'une des rares lignée de reptiles qui soit vivipare (le lézard *Mabuya*) montre bien la réalité de cette importante innovation évolutive [18]. De même, l'un des mécanismes le plus essentiel à la reproduction des eucaryotes, la fusion des gamètes, est assuré par des protéines dont les gènes seraient d'origine virale très ancienne [19]. La capture de gènes viraux dans les génomes a donc joué un rôle fondamental dans l'évolution.

Mais le phénomène d'acquisition horizontale ne se limite pas aux virus : toute une variété de gènes cellulaires sont concernés, sans considération des divisions phylogénétiques des organismes. On trouve des gènes d'origine bactérienne chez les eucaryotes unicellulaires, les champignons, les plantes et nombre d'animaux, des gènes de plantes chez les champignons, des gènes de champignons chez les plantes et les insectes, des gènes d'amibes chez les Légionelles, des gènes de plantes chez les insectes, etc. Au total, on dénombre fréquemment plusieurs dizaines, voire centaines, de gènes étrangers dans chaque génome étudié. Chez les eucaryotes unicellulaires, le record semble être obtenu par les Ciliés de la panse des ruminants, en accord avec le fait qu'ils vivent dans un milieu extrêmement riche en micro-organismes divers et donc propice aux transferts génétiques horizontaux.

Tous les gènes identifiés comme ayant été acquis horizontalement d'après les séquences des génomes ne jouent pas nécessairement un rôle évolutif majeur. Il est probable que beaucoup illustrent seulement la fréquence élevée des transferts génétiques horizontaux dans la nature. Après acquisition, ils peuvent ne perdurer dans les génomes que pendant un nombre limité de générations. Mais certains ont de rôles évolutifs clairement démontrés. La levure *S. cerevisiae* ne pourrait pas faire de fermentation anaérobie (et donc pas de vin !) si elle n'avait pas remplacé son gène fongique ancestral *URA9* pour la synthèse d'orotidine (un précurseur de l'uracile) par un autre, *URA1*, permettant la même synthèse mais provenant d'une bactérie [20]. La punaise *Bemisia tabaci* ne pourrait pas se nourrir des plantes qu'elle fréquente (et causer tant de ravages à nos cultures !) si son génome n'avait pas acquis un gène de plantes, *BtPMT1*, destiné à se protéger elles-mêmes contre les composés toxiques (des glycosides phénolés) qu'elles synthétisent précisément pour se défendre des insectes [21]. Certaines levures et d'autres espèces fongiques ne pourraient pas utiliser les nitrates comme unique source d'azote si leurs génomes n'avait pas acquis les gènes de plantes nécessaires à leur transformation en ammoniac. Il semble que les transferts génétiques horizontaux au sein des écosystèmes soient si fréquents qu'on en trouvera toujours des exemples chez l'un ou l'autre de leurs membres dès lors que le gène acquis peut lui procurer un quelconque avantage.

Les transferts génétiques entre organismes contemporains mais non apparentés sont la rançon de l'universalité du matériel génétique, ADN et ARN, et de la quasi-universalité du code génétique, les mêmes codons correspondant aux mêmes acides aminés chez (presque) tous les organismes. Cette universalité fait que s'approprier un gène existant déjà dans la vaste panoplie des gènes de la

biosphère devient plus simple que d'obtenir son équivalent par mutation à partir du patrimoine génétique hérité verticalement des ancêtres de la lignée. À condition, évidemment qu'il existe des mécanismes efficaces permettant l'acquisition horizontale. Or, on en connaît plusieurs. Le plus simple est la **transformation** directe des cellules par les molécules d'ADN qu'elles rencontrent accidentellement. Le mécanisme a été découvert chez les bactéries, mais il fonctionne aussi, du moins expérimentalement, avec les cellules eucaryotes et même si son efficacité est faible, l'abondance des fragments d'ADN dans la biosphère est telle qu'il est vraisemblable que des événements de transformation ont lieu constamment dans la nature. Un second mécanisme, beaucoup plus efficace, repose sur les éléments viraux (bactériophages chez les bactéries, virus et rétrovirus chez les eucaryotes) et les éléments génétiques mobiles. Les premiers sont de véritables machines de transport horizontal de gènes qui ont développés des systèmes sophistiqués à cette fin. Le mécanisme de transfert horizontal des seconds reste à découvrir mais leur distribution dans les différents génomes ne laisse aucun doute sur l'ampleur du phénomène. Certaines bactéries ont également développé un troisième mécanisme, appelé **conjugaison**. Les bactéries donneuses d'ADN synthétisent à la surface de leurs cellules des tubes peptidiques spécialisés par lesquels transitent de longues molécules d'ADN vers une autre cellule. Ce mécanisme, qui permet l'échange génétique régulier entre cellules d'une même espèce (*parasexualité*) peut aussi s'appliquer à des espèces différentes, y compris entre bactéries et cellules eucaryotes (démonstré chez les levures). Chez les eucaryotes, la possibilité de former de l'ADN à partir des molécules d'ARN par les transcriptases inverses (acquises des rétrovirus) offre une autre possibilité d'acquisition horizontale de gènes, très efficace si l'on en juge par le nombre d'exemples où les gènes acquis sont en réalité des rétrogènes (perte des introns, existence de terminaisons en 3').

Pour terminer, il est important de rappeler que les transferts horizontaux se basent sur des mécanismes moléculaires préexistants aux événements eux-mêmes (recombinaison, réplication, réparation de l'ADN, reverse transcription de l'ARN) mais ne sont pas guidés par eux. Leur réalisation dépend des rencontres faites par les organismes (ADN ou autre organisme). Celles-ci sont aléatoires, mais elles ne sont pas équiprobables. L'abondance des cas observés entre parasites et hôtes ou entre partenaires symbiotiques démontre que le contact physique prolongé d'organismes distincts favorise les transferts génétiques horizontaux entre eux.

Conclusion

Si l'évolution est une notion centrale à toute la biologie moderne, notre compréhension des mécanismes qui la sous-tendent a beaucoup progressé avec l'étude des génomes, surtout depuis que celle-ci peut s'appliquer aux populations naturelles ainsi qu'aux expériences d'évolution expérimentale sur les micro-organismes. Il est devenu clair qu'aux changements progressifs des séquences d'ADN au cours des générations, générateurs de polymorphisme des allèles dans les populations, s'ajoute une dynamique de pertes et gains qui modifie les répertoires de gènes entre individus avec des conséquences prévisibles sur la spéciation. À cela s'ajoute le fait que les limites d'espèces s'estompent, des introgressions pouvant se produire entre espèces apparentées, suite à des phénomènes d'hybridations, tandis que des transferts horizontaux de gènes concernent des organismes totalement distincts mais contemporains qui partagent un environnement commun. Les contributions relatives de ces différents mécanismes à la formation du monde vivant que nous connaissons restent encore à évaluer. Mais loin de l'image d'un phénomène lent et historique, notre vision actuelle de l'évolution biologique est devenue celle d'une activité permanente, intense et omniprésente.

Bibliographie

- 1-Mendel, G. (1866) Versuche über Pflanzen-Hybriden. *Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brünn*, **4**: 3-47
- 2-De Vries, H. (1901-1903) Die Mutationstheorie. Von Veit and Co. Leipzig
- 3-Avery, O., MacLeod, C. M., McCarthy, M. (1944) Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: induction of transformation by a deoxyribonucleic acid fraction isolated from *Pneumococcus* Type III. *J. Exptl. Medicine*, **79**: 137-138
- 4-Watson, J.D., Crick, F.H.C, (1953) Molecular structure of nucleic acids, a structure for deoxyribonucleic acid. *Nature*, **171**: 737-738
- 5-Gilbert, W. (1978) Why genes in pieces? *Nature*, **271**:501
- 6-Maxam, A.M., Gilbert, W. (1977) A new method for sequencing DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **74**: 560-564
- 7-Sanger, F., Nicklen, S., Coulson, A.R. (1977) DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **74**: 5463-5467
- 8-The 1000 Genomes Project Consortium (2015) A global reference for human genetic variation. *Nature*, **526**: 68-74
- 9-Beyter, D., Ingimundardottir, H., Oddsson, A. *et al.* (2021) Long-read sequencing of 3,622 Icelanders provides insight into the role of structural variants in human diseases and other traits. *Nature Genetics*, **53**:779-786
- 10-Wang, W., Mauleon, R., Hu, Z. *et al.* (2018) Genomic variation in 3,010 diverse accessions of Asian cultivated rice. *Nature*, **557**: 43-49
- 11-Gao, L., Gonda, I., Sun, H., *et al.* (2019) The tomato pan-genome uncovers new genes and a rare allele regulating fruit flavor. *Nature Genetics*, **51**: 1044-1051
- 12-Peter, J., De Chiara, M., Friedrich, A., *et al.* (2018) Genome evolution across 1,011 *Saccharomyces cerevisiae* isolates. *Nature*, **556**: 339-344
- 13-Vakirlis, N., Sarilar, V., Drillon, S. *et al.* (2016) Reconstruction of ancestral chromosome architecture and gene repertoire reveal principles of genome evolution in a model yeast genus. *Genome Res.*, **26**: 918-932
- 14-Giaever, G., Chu, A.M., Ni, L. *et al.* (2002) Functional profiling of the *Saccharomyces cerevisiae* genome. *Nature*, **418**: 387-391
- 15-Hillenmeyer, M. E., Fung, E., Wildenhain, J. *et al.* (2008) The chemical genomic portrait of yeast: uncovering a phenotype for all genes. *Science*, **320**: 362-365
- 16-Van de Peer, Y., Mizrachi, E., Marchal, K. (2017) The evolutionary significance of polyploidy. *Nature Reviews Genetics*, **18**: 441-424
- 17-Ohno, S. (1970) Evolution by gene duplication. Springer Verlag, Berlin
- 18-Cornelis, G., Funk, M., Vernochet, C. *et al.* (2017) An endogenous retroviral envelope syncytin and its cognate receptor identified in the viviparous *Mabuya* lizard. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **114**: E10991-E11000
- 19-Fedry, J., Liu, Y., Péhau-Arnaudet, G. *et al.* (2017) The ancient gamete fusogen HAP2 is a eukaryotic class II fusion protein. *Cell*, **168**: 904-915
- 20-Gojkovic, Z., Knecht, W., Zameitat, E. *et al.* (2004) Horizontal gene transfer promoted evolution of the ability to propagate under anaerobic conditions in yeasts. *Mol. Gen. Genomics*, **271**: 387-393
- 21-Xia, J., Guo, Z., Yang, H. *et al.* (2021) Whitefly hijacks a plant detoxification gene that neutralizes plant toxins. *Cell*, **184**: 1693-1705

RENCONTRE INTER-GÉNÉRATIONNELLE

HISTOIRE DES TECHNIQUES : L'AUTOMOBILE

Jean BILLARD

Professeur honoraire des Universités
Collège de France

Quoiqu'à la retraite depuis une quinzaine d'années, le recteur de l'Académie de Paris m'a demandé de participer à une « instruction intergénérationnelle ». Il s'agissait de présenter des exposés à des enfants âgés en moyenne de sept ans. J'ai choisi comme thème les « voitures automobiles » en pensant que les auditeurs seraient intéressés par la présentation d'un de leurs jouets.

Bien entendu, il fallait commencer par le commencement. Jusqu'en 1770 les voitures étaient tirées par des hommes ou par un ou plusieurs équidés. Un ingénieur militaire, Nicolas Joseph Cugnot, retiré de l'armée en 1763 pour se consacrer à ses recherches, a, en 1769, inventé un fardier sans cheval capable de transporter des canons. Une maquette de quatorze centimètres de long a été présentée au jeune auditoire. Ce véhicule est un tricycle avec une seule roue avant orientable qui porte une lourde charge : un foyer pour y brûler du bois, une chaudière remplie d'eau, un moteur à vapeur à deux cylindres et une transmission à cliquets (Figure 1).



Figure 1. Le fardier de Cugnot (© Musée des Arts et Métiers, Paris)

Lors du premier essai, il a été impossible au conducteur, dès la rencontre avec un virage, d'actionner la sorte de guidon (face au siège, en haut de la figure 1) servant à orienter la roue avant et le fardier a été arrêté par un mur et détruit. Après ce premier accident d'automobile intervint la réparation en 1771. Ensuite, bien sûr, personne ne s'est aventuré à effectuer un nouvel essai et l'appareil a été entreposé à l'Arsenal de Paris. Puis, pour faire de la place, il a été transféré à l'abbaye de Saint-Martin-des-Champs, devenue en 1798, sur la proposition de l'abbé Henry Grégoire (1750-1831), le Conservatoire national des Arts et Métiers où le fardier est toujours présenté. Notre association a organisé, il y a quelques années, une visite des réserves de ce musée, commentée par les conservateurs, et je me permets de conseiller d'aller contempler les remarquables collections qui sont présentées au public.

Il reste à expliquer pourquoi avoir placé une telle charge sur cette roue avant. Pourquoi ne pas avoir transmis la puissance du moteur aux deux roues de l'arrière ? Pour deux roues placées sur un même

essieu, lors de l'avance dans un virage, la roue située du côté intérieur de la chaussée tourne d'un angle inférieur à celui dont tourne l'autre roue. J'ai construit un petit modèle avec des éléments d'un jeu pour enfants (Lego™) qui a permis de montrer ce phénomène. Puis un autre modèle pour prouver qu'il est possible de faire tourner l'ensemble des deux roues à la même vitesse ou bien, en freinant l'une des deux avec mes doigts, actionner l'autre plus vite.

Il existe un dispositif industriel fondé sur le même principe et qui s'appelle un **différentiel**. Cet appareil (Figure 2) est maintenant, monté sur toutes les voitures, tous les camions et tous les véhicules à chenilles. L'arbre représenté à droite sur la Figure 2 actionne un engrenage de grand diamètre lié à une cage. Ce dernier élément porte deux pignons (situés au centre de l'image) qui engrènent deux roues dentées l'une liée à une roue arrière du véhicule et l'autre assemblée avec la roue opposée à la précédente. Ainsi les deux roues peuvent être entraînées par le moteur et tourner l'une par rapport à l'autre dans les virages.

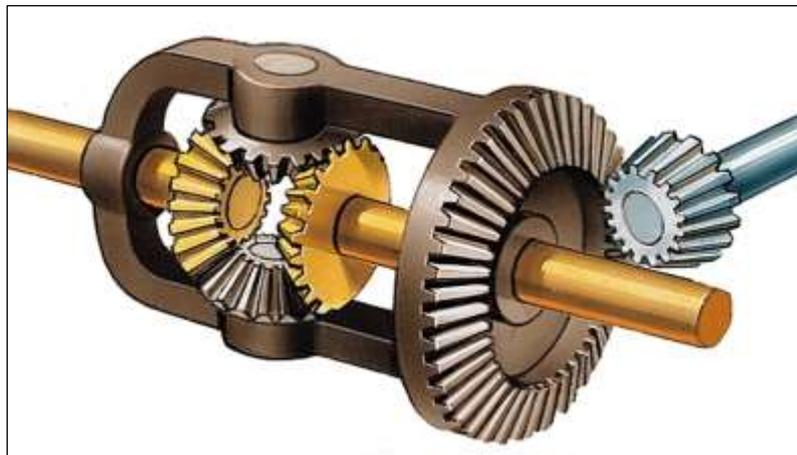


Figure 2. Différentiel de voiture automobile (image trouvée sur Google mais qui n'y figure plus)

Cugnot n'a pas pu utiliser un différentiel qui n'était pas encore inventé en Occident. Pourtant il avait été trouvé en Chine au 3^{ème} siècle par l'ingénieur Ma Jun (220-265). Il n'a été réinventé en France qu'en 1827 par l'horloger Oésiphore Pecqueur (1792-1852). C'est pourquoi la première voiture automobile est un tricycle dont la seule roue motrice est aussi l'unique roue de guidage. L'essentiel de ces explications a constitué mon apport personnel au sujet. Cette invention est peu connue comme en témoigne l'anecdote suivante. En 1968 s'est tenu au Conservatoire national des Arts et Métiers un congrès international d'histoire des sciences et des techniques. À la réception de clôture de la réunion, je parlais avec un collègue des États-Unis d'Amérique qui avait posé son verre sur le fardier. Je lui ai demandé « savez vous sur quoi est posé votre verre ? ». Il ne le savait pas. Après mes explications, il m'a dit « Non, c'est Henry Ford qui a inventé la voiture » !

La séance devant les élèves a été poursuivie par des présentations de jouets : modèles réduits de voitures construites avec des innovations marquantes : phares électriques, conduite intérieure, roues indépendantes, « voiture tout acier », traction avant, suspension, oléopneumatique, etc. Ce qui a permis de parvenir aux véhicules fiables et confortables dont nous disposons de nos jours. La dernière des présentations a concerné une maquette de la Mercedes de classe E qui m'a été offerte lors d'une visite du laboratoire et de la piste d'essai de la firme Benz à Stuttgart.

Je dois ajouter que j'ai pris un grand plaisir à observer avec quelle attention les élèves ont écouté parler de technique, ce qui est malheureusement exceptionnel pour eux, et ont posé de très nombreuses et pertinentes questions.

ACTUALITÉ SCIENTIFIQUE

POINT SUR LES TRAITEMENTS DE LA COVID 19

(Mise au point du 29 novembre 2021)

Claude MONNERET

Directeur de recherche honoraire au CNRS
Président honoraire de l'Académie nationale de Pharmacie
Président de l'association

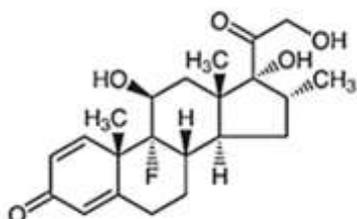
Si les vaccins occupent le devant de la scène en matière de lutte contre la Covid-19 en jouant sur la prévention, les traitements potentiels restent d'intérêt, notamment en réponse à de possibles/probables mutations du virus (le variant Delta était majoritaire jusqu'à présent, mais il est dépassé actuellement par l'Omicron). Ces traitements auraient également le pouvoir de limiter la survenue de formes graves de Covid-19 (à ne pas confondre avec ce qu'on a appelé le Covid long, qui ne serait pas une forme d'infection et qui est en pleine discussion actuellement).

D'après le site *Covid Trials*, qui les recense, plus de 2 700 essais cliniques ont été menés ou sont encore en cours dans le monde. Découvrir des traitements efficaces est une nécessité, à l'heure où 130 000 patients français immunodéprimés sont insensibles à la vaccination selon un communiqué du 6 août 2021 de la Haute Autorité de Santé. Toutefois, sur les près de 300 essais cliniques actuellement en phase 3, moins d'une dizaine de molécules s'attaquent au virus ; l'immense majorité vise à traiter les multiples symptômes qui accompagnent l'infection au niveau respiratoire, cardiologique, neurologique, inflammatoire, etc.

En dépit d'une recherche internationale intense, aucun traitement préventif ou curatif efficace n'était encore disponible jusqu'à il y a peu de temps. La prise en charge de la Covid-19 n'était que "symptomatique" (soulagement des symptômes) à l'aide de médicaments contre la fièvre (paracétamol), l'inflammation (dexaméthasone), voire d'antibiotiques en cas de co-infection bactérienne. L'une des pistes de recherches actuelles consiste à repositionner des médicaments existants, ce qui permettrait d'éviter le long et nécessaire parcours de validation et donc aurait l'avantage d'accélérer la mise à disposition de traitements.



1. La DEXAMÉTHASONE



La dexaméthasone est un dérivé cortisonique de synthèse proche de l'hydrocortisone. Selon une étude mobilisant l'AP-HP, l'Inserm et le CHRU de Tours et une méta-analyse coordonnée par l'OMS et l'Université de Bristol, regroupant 7 études (dont CAPE-COVID), il s'avère que le repositionnement médicamenteux de corticoïdes dont la dexaméthasone pour l'insuffisance respiratoire aiguë qui est associée à la Covid 19, améliore la prise en charge et le pronostic

vital des patients. Pris collectivement, les résultats de ces travaux montrent qu'un traitement par corticoïdes diminuerait de 21% le risque de mortalité des formes sévères de Covid-19.

2. DES ANTIDÉPRESSEURS



Le chlorhydrate de **fluoxétine**, plus connu sous le nom de **Prozac**, est une molécule découverte dans les années 1970 qui empêche sélectivement la re-capture de la sérotonine. Il est utilisée comme psychotrope dans la dépression et autres indications similaires. Il en est de même pour la **fluvoxamine**. Tous deux sont largement prescrits et leurs effets secondaires éventuels répertoriés. Ces deux antidépresseurs bien connus pourraient ainsi avoir un nouvel avenir dans le traitement de la COVID-19 et à un prix de commercialisation tout à fait abordable, les frais inhérents à mise sur le marché de molécules nouvelles étant déjà amortis. En effet, outre leur classique action d'inhibiteurs de la re-capture de la sérotonine, ces molécules sont aussi des inhibiteurs puissants de la *sphingomyélinase acide* (ASM), une enzyme présente dans les lysosomes cellulaires et activée par le virus SARS-CoV-2 lors de sa fixation à son récepteur cellulaire ACE-2. De cette activation résulte une augmentation de la synthèse d'une classe spécifique de lipides membranaires, les *céramides*, qui servent de porte d'entrée au virus pour infecter les cellules.

Que ce soit par le biais de l'inhibition de l'ASM par la fluoxétine ou la fluvoxamine, ou par l'utilisation d'**anticorps anticéramides**, plusieurs études précliniques montrent que ces stratégies pharmacologiques permettent de réduire fortement l'inflammation associée à l'élévation des taux de céramides lors de l'infection virale. Les traitements utilisés lors de ce « repositioning » (utilisation de médicaments déjà existants pour s'attaquer à une affection différente) se sont montrés efficaces sur les récepteurs ACE2, au centre de toutes les attentions des spécialistes depuis les débuts de la pandémie. C'est notamment le rôle de ce récepteur qui explique l'*anosmie* (perte de l'odorat) de nombreux malades de la Covid-19, car c'est par ce récepteur que le virus SARS-CoV-2 infecte en effet la cavité respiratoire. Chez les patients infectés, l'administration de ces antidépresseurs a permis en effet de stopper la progression du virus et d'éviter que la Covid ne passe de sa forme symptomatique mais bénigne à une forme grave, entraînant l'hospitalisation.

Trois essais cliniques, dont deux sont des essais randomisés versus placebo, concluent à une forte efficacité de la fluvoxamine et de la fluoxétine contre la COVID-19. Plusieurs essais cliniques utilisant ces molécules sont en cours dans plusieurs pays (États-Unis, Canada, Afrique du Sud, Brésil et Croatie). Une synthèse des résultats de la littérature internationale sur le sujet vient d'être publiée dans la revue *Molecular Psychiatry*.

3. DES ANTIVIRAUX ORAUX POUR TRAITEMENT PRÉCOCE

3.1. Le **Molnupiravir** ou **Lagevrio**®

Un antiviral, le molnupiravir développé par le laboratoire Merck, a été approuvé par le Royaume-Uni le 4 novembre 2021 pour un traitement anti Covid. Parallèlement, le 25 octobre 2021, l'Agence

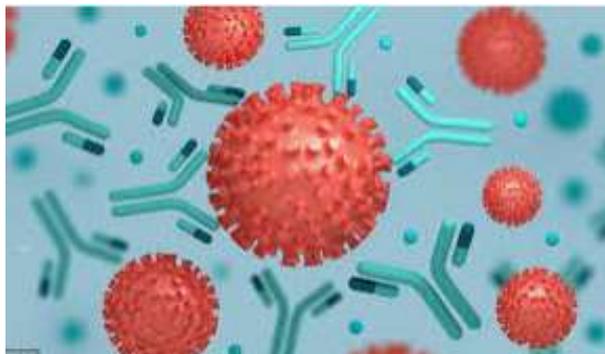
européenne des médicaments (EMA) annonçait le lancement de l'examen accéléré du même molnupiravir. Selon les résultats d'essais cliniques publiés le 1er octobre, le traitement permettrait de diminuer la mortalité et le recours à l'hospitalisation (50%) chez les patients testés positifs au coronavirus lorsqu'il est administré moins de cinq jours après le début des symptômes. Cette action antivirale résulterait de l'incorporation de la N-4-hydroxycytidine (sous sa forme triphosphate, le métabolite actif) dans l'ARN viral lors de sa réplication : le génome des virions accumule des mutations, lesquels deviennent inactifs. In vitro, le molnupiravir a démontré son activité contre plusieurs coronavirus (SARS-CoV-1 [appelé aussi SRAS], MERS et SARS-CoV-2) sur des cellules épithéliales bronchiques. Il est indiqué dans le traitement par voie orale de patients atteints de la COVID-19, attestée par un test PCR, de modérée à sévère et ayant au moins un facteur de risque de développer une forme grave.

3.2. Le **PF-07321332** ou **Paxlovid®**

Il s'agit d'un autre antiviral, né d'une association du PF-07321332 (nom de code de Pfizer), qui est un inhibiteur de la protéase, et du **ritonavir**, qui bloque la réplication du virus à un stade très précoce. Récemment approuvé par la FDA sous le nom de Paxlovid®, il cible la capacité du virus à se reproduire et à proliférer. Il limite le degré d'infection et de là, le risque d'effets secondaires graves. Déjà développé par Pfizer en 2002, lors de l'épidémie de SARS-CoV-1 (ou simplement SARS-CoV). Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN simple brin à sens positif et sa séquence génomique présente une identité d'environ de 80% avec celle du SARS-CoV-1 d'où son efficacité contre le SARS-CoV-2 à l'origine de la Covid-19.

3.3 Le **remdesivir**

Le remdesivir est un dérivé monophosphate d'un analogue de nucléosides de l'adénine créé par le laboratoire Gilead Sciences pour traiter la maladie à virus Ebola et les infections à virus Marburg. Cet analogue de nucléoside a été le premier à obtenir le 3 juillet 2020 une AMM (autorisation de mise sur le marché), conditionnelle pour le traitement des patients ayant une pneumonie associée à la COVID-19 et recevant une oxygénothérapie. Beaucoup d'incertitudes et de problèmes de tolérance subsistant à propos de ce dérivé, la HAS (haute autorité de santé) a estimé que le service médical rendu était faible compte tenu des données en sa possession.



4. DES ANTICORPS MONOCLONAUX

4.1. **Tocilizumab** ou **RoActemra®** de Roche est un anticorps qui se lie de manière spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'*interleukine* (IL)-6 (sIL-6R et mIL-6R), qui participe à différents processus physiologiques, dont des processus inflammatoires. Ainsi, le rôle de l'IL-6 a été mis en évidence dans la pathogenèse d'un certain nombre de maladies, notamment les affections inflammatoires, l'ostéoporose et les néoplasies. Il est recommandé par l'OMS contre la Covid-19 car

il réduirait de 13% le risque de décès en cas de formes graves. L'Agence européenne du médicament (EMA) a démarré le 16/08/2021 l'évaluation de son efficacité pour traiter les patients sévèrement touchés par cette infection.

4.2 *Sotrovimab* ou *Xevudy*® de GlaxoSmithKline and Vir Biotechnology.

Le 18 novembre 2021, l'EMA a démarré l'examen de cet anticorps visant la protéine *Spike* du SARS-CoV-2 pour le traitement d'adultes et d'adolescents COVID-19 qui ne requièrent pas de supplémentation oxygénée ou qui ne sont pas susceptibles de présenter des formes plus graves, voire sévères.

4.3 Le *bamlanivimab* et *l'etesivimab*

En février 2021, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) avait accordé une autorisation d'urgence (EUA), confirmée en septembre 2021) pour le bamlanivimab (anticorps monoclonal humain recombinant, IgG1κ) et l'etesivimab, co-administrés lors du traitement des formes d'infection modérée COVID-19 chez l'adulte et les enfants (âgés de 12 ans ou plus, pesant au moins 40 kg et testés positif au SARS-CoV-2, et ceux à haut risque de développer une forme grave de COVID-19). Sont également inclus les patients de plus de 65 ans ou qui souffrent de comorbidités. Après révision de l'EUA accordé par la FDA, les bamlanivimab et etesevimab, ne sont autorisés qu'après exposition au virus et non plus de façon prophylactique.

4.4 Le *casirivimab/imdevimab* (**Ronapreve**®) et le *regdanvimab* (**Regkirona**®)

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a approuvé jeudi 11 novembre 2021, la mise sur le marché dans l'UE de deux traitements par anticorps contre la Covid-19. Les traitements par les anticorps casirivimab/imdevimab, du laboratoire pharmaceutique suisse Roche, et par regdanvimab, de la société sud-coréenne Celltrion, sont destinés aux patients qui n'ont pas besoin d'oxygène supplémentaire mais qui présentent des risques de développer des formes graves. Le casirivimab/imdevimab, ou **Ronapreve**®, est développé par la société de biotechnologie américaine Regeneron Pharmaceuticals en partenariat avec le laboratoire Roche Holding. En fait, depuis le 3 septembre 2021, la *bithérapie* casirivimab/imdevimab est préconisée dans le cadre du dispositif d'accès précoce chez des patients COVID-19 hospitalisés, nécessitant une oxygénothérapie non invasive, mais qui n'ont pas développé naturellement leurs propres anticorps. Ces anticorps ciblent le domaine de liaison de la protéine Spike de surface du virus qui se lie au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine AC2, exprimé dans de nombreux tissus, et inhibe ainsi la pénétration du virus.

5. DES ESSAIS EN COURS SUR DIVERS MÉDICAMENTS (non exhaustif)

5.1 Le *baricitinib* ou *Olumiant*®

Le baricitinib est une molécule inhibitrice des janus kinase 1 et 2, deux tyrosine kinases. Ces Janus kinases (JAK) sont des enzymes qui sont impliquées dans la transduction des signaux intracellulaires provenant de récepteurs membranaires pour un certain nombre de cytokines et de facteurs de croissance impliqués dans l'hématopoïèse, l'inflammation et la fonction immunitaire. Il est utilisé dans la prise en charge de dermatites atopiques et des polyarthrites rhumatoïdes. Il a reçu une autorisation d'utilisation d'urgence de la FDA des États-Unis pour le traitement d'un Covid-19 confirmé ou suspecté chez les patients hospitalisés âgés de 2 ans ou plus qui nécessitent une oxygénothérapie, une ventilation mécanique ou une oxygénation par membrane extracorporelle

(ECMO) ; l'EUA exige que le baricitinib soit utilisé en combinaison avec l'antiviral intraveineux remdesivir, la combinaison des deux provoquant moins d'effets secondaires sévères.

5.2 Le citrate de sildénafil

Le citrate de sildénafil ou **Viagra®** est un inhibiteur de la phosphodiesterase-5 (PDE-5) qui a été approuvé, en 1998, pour le traitement des dysfonctions érectiles puis, plus récemment, pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

Le sildénafil (tablettes de citrate 0,1 g/jour durant 14 jours) fait actuellement l'objet d'une étude clinique de phase III (NCT04304313) chez des patients (40) atteints de la Covid-19 pour évaluer son potentiel thérapeutique pulmonaire. Cet essai devait prendre fin en juin 2021.

5.3 Le *tocilizumab* ou **Roactemra®**

C'est un médicament agissant sur la phase inflammatoire, ou *orage cytokinique*, d'origine immunologique provoqué par le virus. Selon plusieurs essais cliniques (EMPACTA, ORRIMUNO (APHP), RECOVERY) pour les patients hospitalisés pour COVID-19 avec hypoxie et inflammation systémique, le *tocilizumab* améliore la survie et les autres résultats cliniques.

5.3 La *chlorpromazine* (CPR) ou **Largactil®**

La **chlorpromazine** a récemment été incluse dans l'essai intitulé « reCoVery » [1] sur la base d'arguments d'ordre épidémiologiques, cytologiques, virologiques, immunologiques et pharmacologiques (discordance entre les pourcentages de personnes infectées par le SARS-CoV-2 au sein de leur établissement : médecins et infirmiers *versus* les patients traités par CPR. La CPR aurait des effets immunomodulateurs particulièrement propices pour un usage dans le traitement de la COVID-19. Toutefois, de récents résultats suggèrent que la CPR prescrite quotidiennement n'entraîne pas de réduction de mortalité.

6. DES VACCINS

Pour mémoire, rappelons qu'il existe aujourd'hui deux vaccins contre la Covid 19 à ARN messager (**Comirnaty®** de **Pfizer-BioNtech** et celui de **Moderna, Spikevax®**). Ce dernier est déconseillé par la HAS chez les moins de 30 ans : le risque de myocardite et de péricardite apparaît en effet particulièrement élevé après la deuxième dose chez les jeunes hommes de 12 à 29 ans, avec un cas hospitalisé pour 7 600 injections dans les sept jours suivant la piqûre. Ce risque est imputé aux taux plus élevés d'ARNm dans le vaccin Moderna que dans le vaccin Pfizer.

Celui d'**Astra Zeneca, AZD1222** ou **Vaxzevria®**, est un vaccin anti-covid 19 à vecteur viral non répliquatif (adénovirus de chimpanzé). Il est réservé aux personnes de 55 ans et plus.

Celui de **Janssen (COVID-19 Vaccine Janssen)** est un vaccin monovalent composé d'un vecteur adénovirus humain de type 26 recombinant, incapable de se répliquer, qui code la glycoprotéine Spike. En ce qui concerne les personnes primovaccinées avec ce vaccin, la HAS recommande qu'une dose de rappel avec un vaccin à ARNm (Comirnaty® ou Spikevax®) leur soit proposée à partir de 4 semaines après la première injection. *Mi novembre, l'OMS a accordé l'homologation d'urgence au vaccin indien Bharat Biotech (Covaxin®), un vaccin à virus inactivé.*

7. BIOTECH FRANÇAISES ET LABORATOIRES PUBLICS ENGAGÉS DANS LA COURSE AUX TRAITEMENTS DE LA COVID 19

Valneva (44800 Saint Herblain), Société franco autrichienne, développe un vaccin, le **VLA 2001**, un vaccin à virus inactivé et adjuvanté (CPG1018), donc basé sur un principe utilisé depuis plus d'un siècle. Il se compose de particules inactivées du Covid-19 et de stimulants permettant de produire des anticorps en plus grand nombre. Une technique ancienne qui a fait ses preuves à plusieurs reprises, notamment avec le vaccin contre la grippe. La facilité de conservation de ce candidat vaccin, entre 2° et 8°, lui confère un avantage certain par rapport aux concurrents. L'étude de phase 3, Cov-Compare, a été initiée fin avril 2021 et va comparer VLA2001 au vaccin Vaxzevria d'AstraZeneca lors d'une étude-pivot d'immunogénicité chez 4 000 participants.

Le **CpG 1018** est un nouvel *adjuvant* mis au point par le laboratoire **Dynavax**. Cet adjuvant est composé des bases C (cytosine) et G (guanine) que l'on trouve dans l'ADN. Il a été étudié cliniquement pour le vaccin contre l'hépatite B, HEPLISAV-B.

Le lundi 18 octobre 2021, Valneva a fait part de résultats « initiaux positifs » dans le cadre de ses essais de phase 3 pour son candidat vaccin contre le Covid-19. Dans une comparaison avec le vaccin d'AstraZeneca, il a démontré une supériorité face au vaccin AZD1222 en termes de moyenne des titres d'anticorps neutralisants. Selon les termes d'un contrat récemment signé, Valneva fournira aux pays membres de l'Union européenne (UE) jusqu'à 60 millions de doses de **VLA2001**, le nom de son candidat-vaccin à virus inactivé, au cours des deux prochaines années, dont environ 27 millions de flacons en 2022.

Xenothera, basée à Nantes, a été la première entreprise au monde à publier au sujet des traitements. **Xav-19**, destiné aux patients en début d'hospitalisation. Il repose sur un cocktail d'*anticorps polyclonaux* qui, à l'inverse des *monoclonaux*, s'attaquent au SARS-CoV-2 sur plusieurs fronts à la fois. L'étude en phase 2b, en cours en France comme dans d'autres pays européens, doit s'étaler sur l'année 2021 et les résultats étaient attendus fin 2021.

Inotrem (Paris) développe pour sa part le **nangibotide** qui diminuerait la sévérité des défaillances respiratoires dans le but de restaurer une réponse immunitaire appropriée en cas de Covid-19 déclaré. Son étude clinique de phases 2-3 prévoit de recruter jusqu'à 730 patients en Europe comme aux États-Unis et il devrait publier ses résultats finaux en 2022.

Génoscience Pharma (Marseille) cherche à bloquer la réplication virale par le biais de sa molécule **GNS561**, initialement développée contre les cancers du foie et du pancréas. Cette thérapie cible le mécanisme d'inhibition d'un processus de protection et de recyclage d'éléments cellulaires connu sous le nom d'*autophagie lysosomale*. Concrètement, cela a pour effet d'empêcher le virus de sortir des cellules infectées et d'en infecter d'autres.

Medesis Pharma (Montpellier) ne met pas au point un, mais deux traitements. À base de nanoémulsions de **NanoManganese®**, le premier bloque les processus inflammatoires sévères et permettrait de traiter de façon durable les cas graves de Covid-19. L'autre est un antiviral spécifique à cette maladie et sera destiné à la médecine de ville, pour traiter les premiers symptômes. Administrables par voie orale, les principes actifs du laboratoire en arrivent au stade de l'étude clinique. Notons que l'agence sanitaire a refusé en août 2021 la demande d'autorisation pour l'évaluation de son candidat-médicament à base de manganèse contre la Covid-19.

Biophytis (Paris) se concentre sur les causes de l'insuffisance respiratoire chez les plus de 65 ans. Cette entreprise développe une enzyme qui restimule cette fonction clé. Spécialisée dans les

maladies du vieillissement, elle exploite les propriétés de son *Sarconeos*, utilisé comme un traitement contre la dégénérescence musculaire mais dont les capacités stimulantes en font un médicament contre les effets graves du coronavirus.

Acticor BioTech (Paris) entend inhiber la fibrose pulmonaire avec sa molécule phare, le *glenzocimab*, qui prévient l'apparition du syndrome de détresse respiratoire aiguë associé au SARS-CoV-2. L'étude clinique de phase 1b/2IIA est en cours au Brésil et en France. De premières conclusions devraient être tirées dans les prochaines semaines.

OSE Immunotherapeutics est une société de biotechnologie intégrée qui développe des immunothérapies innovantes, en direct ou via des partenariats, pour l'activation et la régulation immunitaire en immuno-oncologie et dans les maladies auto-immunes. Elle élabore un vaccin de 2^{ème} génération contre la COVID-19 (*CoVepiT*), en phase 1 clinique depuis le 1er avril 2021,

Institut Pasteur de Lille, Apteeus. Lors d'une série de tests visant à étudier les effets de différents médicaments déjà existants (re-positionnement) face au virus SARS-COV-2, des chercheurs de Lille se sont rendu compte que le *clofoctol* empêchait la réplication du virus. Ces observations ont été réalisées in vitro, en culture de cellule, puis in vivo chez la souris. Le clofoctol est un antibiotique (suppositoire) commercialisé sous le nom d'*Octofène* jusqu'en 2005 en France pour traiter les infections respiratoires bénignes. Lundi 6 septembre 2021, l'Institut Pasteur de Lille, dont l'essai clinique entre en phase 2, a annoncé avoir recruté son premier volontaire pour cette nouvelle phase. Au total, ce sont de 350 à 700 patients, via les médecins généralistes et laboratoires qui sont visés.

Équipe VirPath du CIRI de Lyon (Unité Inserm 1111 – UMR 5308 CNRS). En collaboration avec le laboratoire du Dr. Guy Boivin (chaire de recherche du Canada sur les virus émergents, Centre de Recherche en Infectiologie du Centre Hospitalier Universitaire de Québec et de l'Université Laval), l'équipe de Lyon développe une stratégie innovante qui consiste à identifier et exploiter directement des échantillons infectieux prélevés cliniquement, afin de sélectionner et d'utiliser des médicaments déjà commercialisés pour soigner d'autres virus. Ces travaux sont focalisés – en partenariat avec l'Institut Pasteur de Lille (Jean Dubuisson, Centre d'Infection et d'Immunité de Lille ou CIIL) – sur le traitement visant à éradiquer le coronavirus SARS-CoV-2, par une combinaison de médicaments repositionnés incluant le *remdésivir*. Pour ce faire, et en raison de la complexité de l'étude et de son suivi, l'IA a été appelé à la rescousse pour le suivi et l'analyse des études en cours.

Vaxinano. Cette start-up, en liaison avec l'université de Tours, a publié les premières avancées de ses travaux en vue d'un *vaccin nasal* contre la Covid19. Les tests pré-cliniques menés en laboratoire ont démontré l'efficacité du vaccin candidat après deux immunisations par voie nasale espacées de 3 semaines, tant en termes de réponse immunitaire que de neutralisation précoce du virus original et de ses variants, bloquant tout risque de contamination par un individu vacciné. Selon les essais, on constate « 100% de survie » sur des souris vaccinées puis infectées par le Covid contre « 100% de mortalité » sur des souris non-vaccinées. La phase clinique est prévue pour le deuxième semestre 2022, avec une mise sur le marché en 2023. Cette recherche est basée sur un précédent : en partenariat avec la Biotech Vaxinano, l'équipe de Tours a déjà réussi à développer un candidat vaccin efficace pour protéger les singes de la toxoplasmose. Ce vaccin nasal, stable, non toxique et sans adjuvant, est basé sur l'utilisation des protéines totales de l'agent infectieux produites au sein de l'équipe et encapsulées dans des nanoparticules à base d'amidon et de lipides (Technologie

Vaxinano). Ce système de libération permet également de protéger contre les infections virales. En effet, la start-up a démontré qu'un vaccin nano-particulaire permet de protéger contre l'infection du virus de la grippe et d'induire une immunité mucosale empêchant la transmission du virus.

CONCLUSION

Beaucoup se sont étonnés dans les médias de la rapidité avec laquelle des vaccins efficaces ont pu être produits et des traitements proposés (au contraire du virus du SIDA qui procède par des mutations multiples). C'est ne pas comprendre que les deux infections, quoique toutes deux virales, ne procèdent pas par les mêmes mécanismes et, par ailleurs, depuis l'émergence du VIH, et particulièrement au cours des dernières années, de multiples innovations, y compris conceptuelles, ont vu le jour grâce à des efforts de recherche encore jamais mis en oeuvre (au moins dans le domaine de la santé). *Dans ces temps de grand complotisme, même les moins confiants admettent que la Science a parfois des vertus.*

ARTICLE DE RÉFLEXION

CARACTÉRISER LES ÉVOLUTIONS ?

Claude Paul BRUTER

Professeur retraité de Mathématiques
Université Paris XII-Créteil (bruter@u-pec.fr)

Résumé. L'étude de l'évolution des objets de la nature est l'une des préoccupations principales des sciences. Avec l'introduction de la notion d'entropie, un tout premier pas a été accompli vers une forme de représentation synthétique et numérique de l'évolution. Elle ne concerne qu'un phénomène très local. Ce texte introduit plusieurs suggestions qui tendent à mieux définir et caractériser le phénomène d'évolution dans sa généralité.

Introduction

L'évolution semble être un phénomène inscrit dans l'intimité de la nature. Au niveau le plus profond de la physique actuelle, par exemple, la violation des deux symétries dites CP (C pour charge, P pour symétrie miroir) comme la présence de la chiralité sont des marques explicites de cette évolution*.

À l'échelle humaine, observons par exemple le mouvement suivi par nos démarches intellectuelles : les représentations qu'elles établissent ont tendance à être les plus simples à leur origine, à s'élargir et à devenir de plus en plus riches et complexes au fil du temps. Un tel mode d'évolution serait-il susceptible d'être quantifié ?

* Cette violation de symétries est une manière de décrire le fait - de rendre compte du fait - qu'il y a davantage de matière que d'anti-matière. Une irréversibilité est ainsi inscrite dans l'évolution du monde physique. De la même façon la chiralité indique la présence de dissymétries au sein de molécules par exemple qui entraînent des changements de comportements lors de certaines réactions.

Les limites d'une première tentative

La première tentative en ce sens a été accomplie par les physiciens du XIX^{ème} siècle. À partir de l'observation de milieux gazeux de constitution homogène, enfermés et placés dans des conditions idéales bien définies, les physiciens de cette époque ont, à la suite de Clausius, forgé une notion appelée *entropie*, terme qui signifie « transformation ». La transformation, ou encore l'évolution du milieu très particulier qu'ils étudiaient, était caractérisée par la croissance de cette fonction numérique simple qu'est l'entropie. Une manière de l'établir est de calculer le nombre de configurations que peut présenter l'ensemble des éléments du milieu gazeux. On notera alors immédiatement le *caractère potentiel de cette notion*, car, en un instant donné, le milieu ne peut pas être simultanément dans toutes ses configurations possibles. De plus suppose-t-on ici que les configurations sont équiprobables, ce qui est plutôt improbable.

Sans véritablement en référer à la réalité physique observable, certains auteurs ont allègrement attribué à d'autres ensembles de la nature la possibilité d'en décrire l'évolution par ce type de fonction. *L'entropie de l'univers* se rencontre ainsi et parfois sous certaines plumes. Ce n'est pas sérieux. Admettons que l'on définisse l'univers comme le domaine et l'ensemble des objets accessibles par nos moyens de détection, qui sont électromagnétiques. Contrairement au milieu gazeux enfermé, l'univers est un milieu ouvert, et l'entropie classique n'est définie que pour les milieux fermés. L'univers est un milieu ouvert et structuré, et donc inhomogène, un milieu hautement structuré, d'abord par la présence des champs de forces faibles, forts, électromagnétiques et de gravitation, auxquels il faudrait ajouter les effets de l'hypothétique matière noire. Et dans ce milieu, on trouve ici pêle-mêle, des fermions, des bosons, des galaxies, des trous noirs, des étoiles de types divers, des planètes, etc., eux-mêmes bien structurés. Rien à voir avec un milieu gazeux constitué uniquement de molécules de morphologies et de vitesses voisines et dont la température moyenne reflète le degré d'entrechoc et d'agitation aléatoire.

On assiste à un phénomène d'expansion de notre univers connu sans que l'on en connaisse l'origine, sans que l'on sache également s'il s'accomplit de manière uniforme dans toutes les directions de l'espace. L'introduction première de la notion d'entropie provient de l'observation des effets apportés par l'introduction d'une quantité de chaleur dans un certain milieu. Sous l'effet d'un accroissement de leur température moyenne, une quantité donnée de molécules d'un gaz tend à occuper un volume plus important. On a parfois entrevu et exprimé ce phénomène de diffusion dans un domaine plus vaste sous la forme d'un accroissement d'un « désordre », terme évocateur et imprécis, à l'intérieur de ce milieu gazeux. Une généralisation hâtive et allègre de cette image littéraire est devenue chez certains un credo : on lit encore parfois que l'augmentation d'entropie s'accompagne d'un désordre croissant.

Il est clair que si on regarde ce qu'il advient dans notre univers, une telle affirmation est fautive puisque l'on constate la naissance et le développement d'une immensité d'objets physiques bien structurés. La chaleur des « hauts fourneaux » célestes, où se forment les premiers de nos atomes, ne fait que traduire des mouvements internes dont l'origine se situe dans l'activité des champs physiques déjà mentionnés. C'est par la présence de ces champs que se structure le contenu de l'univers.

Comment, on le sait fort peu, même de manière approchée. Le regard sur la carte ciel donne évidemment l'impression d'un certain désordre dans la distribution de son contenu matériel. Cette apparence et l'appellation de désordre traduisent notre incompetence à établir la manière dont s'est constitué et se développe l'univers. Une description statistique à la Boltzmann-Shannon d'un environnement planétaire, comme celle introduite par D. Kipping (voir la bibliographie plus bas), n'apporte aucune lueur sur le mode physique de construction de cet environnement.

Notre Terre, avec bien sûr son atmosphère constitutive, occupe également un domaine ouvert. Les divers rayonnements qu'elle reçoit, son mouvement propre et celui de nombre de ses éléments qui résultent de la gravitation, contribuent à maintenir et à enrichir son potentiel calorifique. Celui-ci est d'abord défini de manière interne par la nature, la quantité et le mouvement des composants matériels de la planète - dont on fait grand cas aujourd'hui.

Ce potentiel calorique et son emploi ne sont pas les seules données et raisons à l'origine de l'évolution de notre planète et de la totalité de son contenu, plus ou moins animé. Parmi d'autres, et notamment les actions diverses des milieux animés, les subtils phénomènes électromagnétiques y occupent une place centrale à travers les créations chimiques et biochimiques.

Comment comprendre le phénomène évolutif ?

Dans la mesure où le règne organique est un déploiement des règnes qui le précèdent, et donc en premier lieu du règne physique, il est naturel que les propriétés les plus profondes du règne physique soient également présentes dans les règnes successifs. Or, ce que confirment les calculs théoriques, on observe dans le monde physique que les objets tendent à se placer dans les situations les plus stables possibles. En l'absence de perturbations quelconques de leur environnement, ils se maintiennent alors dans leur position.

L'extension de cette attitude dans les règnes successifs devient ce principe finalement moteur selon lequel tout objet s'efforce de préserver sa « personne », sa stabilité spatio-temporelle. Cette stabilité globale est fonction de la stabilité locale de chacun des constituants, organisés par ailleurs dans le milieu spatial en réseaux complexes.

Le milieu environnant et intérieur est composé en général d'une multitude d'acteurs qui peuvent avoir sur l'objet des influences positives, négatives ou neutres, plus précisément sur l'organisation et le comportement des constituants et des réseaux dont ils font partie. En vertu du principe de stabilité, en réaction aux influences diverses, l'objet en cours d'examen aura tendance à réagir et à se remodeler pour atténuer les effets négatifs, et mieux stabiliser les effets positifs.

Ces effets dits positifs offrent entre autres à l'objet les moyens de contrecarrer les effets négatifs des agents actifs présents dans l'environnement ou dans son intérieur. Ces moyens sont le résultat de restructurations internes, mais parfois aussi de mise en forme de structurations nouvelles, soit par la création endogène d'« outils » nouveaux, soit quelquefois par emprunt à l'extérieur, par assimilation d'outils fonctionnels extérieurs. L'objet en ce cas a enrichi sa constitution, a évolué.

Les types de forces qui agissent au niveau biologique sont très nombreux : cf., par exemple, [https://fr.wikipedia.org/wiki/Champ_de_force_\(chimie\)](https://fr.wikipedia.org/wiki/Champ_de_force_(chimie)). Au niveau social humain, il en est beaucoup d'autres. On peut généraliser la notion de *champs de forces* utilisée en physique fondamentale, associer à chacune des forces une action particulière et ainsi associer potentiellement, à l'ensemble des forces qui agissent au sein d'un objet, un pouvoir de transformation. Faire seulement l'inventaire de ces forces, les dénombrer en chaque niveau de transformation du milieu nous est impossible, mais elles sont *potentiellement* présentes. On pourrait donc a priori donner une idée des transformations qui peuvent s'opérer par une estimation du nombre de ces types de forces actives. On sait simplement que ce nombre est important.

Chacun des acteurs de l'environnement, et ils sont très nombreux, rayonne en quelque sorte ; il contribue à sa manière, par les actions qu'il déploie et génère, à la transformation de l'objet avec lequel il est en relation. La somme des nombres de forces que chacun exerce sur l'objet, un nombre

a priori très grand, est donc un indicateur théorique fort grossier, mais malgré tout significatif, du *potentiel d'évolution* de l'objet. Nous avons procédé ici à un dénombrement : c'est en ce sens et en ce sens seulement que l'on peut songer à établir un parallèle avec l'entropie classique qui est un dénombrement d'un nombre de configurations.

Des indices réalistes ?

Les propos précédents se situent dans un cadre théorique quelque peu primitif. Peut-on avancer dans le réalisme et introduire des notions permettant de mieux cerner le phénomène de l'évolution ? Une première remarque (voir la première référence de la bibliographie ci-dessous), porte sur la description des objets dont on veut suivre l'évolution. Celle-ci concerne non seulement la structure des objets, leur composition, leurs actions, mais aussi les sources d'énergie et les outils dont ils disposent pour accomplir ces actions.

Ainsi, parmi ces outils, on peut distinguer ceux qui sont chevillés au corps comme les pattes, les jambes, les mains, les griffes et qu'on dit connexes avec le corps, et les outils manifestement apparus beaucoup plus tardivement, et non connexes avec le corps, comme par exemple les véhicules de déplacement, les marteaux et les outils d'arrachage. Ce genre de considération fort simple permet d'introduire un indicateur élémentaire dit de *connexité*, permettant de mieux apprécier le degré atteint dans l'évolution des objets.

Un autre indicateur élémentaire du même genre est donné par l'observation de la capacité d'actions des objets sur leur environnement, en somme la *pression* qu'ils exercent sur cet environnement. Sans encore être capable des les évaluer avec assez de précision, on peut définir cet indicateur à partir de l'inventaire des forces exercées et que l'on peut observer et nommer.

Un dernier indicateur est proposé plus directement en rapport avec le contenu corpusculaire des objets. Il repose simplement sur la phylogénie, en principe définie à un instant précis, des différents *types d'atomes et de molécules* présents dans les objets, phylogénie établie en correspondance avec celle des objets. On convient alors de dire que l'objet A est plus évolué qu'un autre B, si A possède un nombre plus élevé de types d'atomes et de molécules que B. De tels nombres deviennent accessibles au fur et à mesure que l'on affine le contenu moléculaire des objets. Que ces nombres soient élevés n'affecte en rien la « psychologie » des ordinateurs.

Conclusion

C'est pour mieux parvenir à maintenir sa stabilité à travers l'espace et le temps qu'instinctivement, nous avons été amené à étudier et à essayer de comprendre les phénomènes d'évolution, qu'ils se manifestent à l'échelle la plus locale, (par exemple, le mouvement des planètes, l'évolution d'un gaz chauffé, une réaction chimique, une mutation) ou de manière plus globale. Même si le plus profond de la nature échappe à notre entendement, nous y décelons pourtant les prémisses de ces évolutions. Avec l'introduction de la notion d'entropie, un tout premier pas a été accompli vers une forme de représentation de l'évolution. Cette notion ne concerne qu'un phénomène très local. L'examen de l'évolution de situations et d'objets autrement plus riches est d'une autre ampleur de difficultés. Les considérations présentées dans les lignes précédentes se rapportent principalement aux objets matériels, même si, un moment, sont évoqués les objets mentaux. Nos psychologies et comportements, nos vies sociales et politiques sont liés à leur évolution. On atteint ici un nouveau palier dans la complexité de l'évolution dont l'étude restera le stimulant le plus passionnant des activités de l'esprit humain.

Références

Bruter C.P. (à paraître) Au delà de l'entropie classique, l'évolution comme processus de création sous l'effet de la contrainte.

Bruter C.P. (2021). *The Principle of Stability within the Pantheon of Mother Ideas*. Newcastle upon Tyne : Cambridge Scholars Publishing.

Kipping D. (2018) Do planets remember how they formed ? *Monthly Notices of the Royal Astronomical Society*, vol. 473, issue 1, pp. 784-795 (<https://doi.org/10.1093/mnras/stx2383>).

[C. P. Bruter donnera, le 17 février 2022 à l'Institut des Hautes Études Scientifiques (IHES), Bures-sur-Yvette, une conférence intitulée « Art et Mathématiques : sur l'incarnation des objets mathématiques au sein de l'art visuel » : https://www.ihes.fr/amisihes_17fevrier-2/.]

MANIFESTATIONS AU 1^{ER} SEMESTRE 2022

Les dates de ces manifestations sont tributaires des circonstances et seront précisées séparément

CONFÉRENCES-DÉBATS

(en partenariat avec l'AFAS, Association Française pour l'Avancement des Sciences)

Comprendre le vieillissement, avec Jean-Pierre Henry.

Dangers de l'addiction au protoxyde d'azote, avec Claude Monneret et Catherine Vigneaud.

L'effet Placebo, proposé par Claude Monneret et Yaroslav de Kouchkovsky (en ouverture de l'Assemblée générale du 31 mai 2022).

Plus tard ou à l'étude :

Intelligence artificielle (IA) et lecture automatique d'archives manuscrites, avec Jean-Pierre Merx, ingénieur Supélec, et un deuxième conférencier de l'INRIA.

Biodiversité et prolifération virale, avec comme conférencier potentiel Guillaume Sainteny (qui enseigne le développement durable à Science-Po Paris et à l'École Polytechnique).

ATELIERS

La Ville intelligente et la révolution cybernétique : contribution à l'analyse de l'urbanisation, à son impact social et politique lié à cette révolution, proposé par Rodica Ravier avec comme invité Gabriel Périès, professeur à l'Institut Mines Télécom Business School d'Évry (chercheur rattaché au LinX-École Polytechnique).

Avantages et inconvénients des nouvelles énergies, proposé par François Andrault.

VISITES

(en partenariat avec l'AFAS)

La Faculté de Pharmacie, organisé par Claude Monneret.

L'Académie de Médecine, proposé par Marie-Françoise Merck.

Le Musée Jacques Chirac–Quai Branly, prévu par Claude Monneret, sur le thème **Parcours autour de la lutte contre les maladies et la mort avant J.-C.** ; visite guidée par Philippe Charlier, Directeur du département de la Recherche et de l'Enseignement du Musée.

CHERCHEURS



TOUJOURS

ASSOCIATION FRANÇAISE DES CHERCHEURS SENIORS

soutenue par le CNRS et l'INSERM

Siège : INSERM, 101 rue de Tolbiac, 75654 Paris cedex 13 ; <http://www.chercheurs-toujours.org>
Contact : CNRS, 7 rue Guy-Môquet, 94800 Villejuif ; secretariat.ct@gmail.com

CONFÉRENCE-DÉBAT

en partenariat avec l'AFAS

(Association Française pour l'Avancement des Sciences)

COMPRENDRE LE VIEILLISSEMENT

avec

Jean-Pierre HENRY

Directeur de Recherche émérite au CNRS

Ancien Directeur de l'IBPC

(Institut de Biologie Physico-Chimique, Paris)

Modératrice : Rodica RAVIER

Directrice de recherche honoraire au CNRS

Lundi 24 janvier 2022 à 14h30

Institut Curie

11-13 rue Pierre-et-Marie Curie, Paris 5^{ème}

Bâtiment Biologie du Développement

amphithéâtre Hélène Martel-Massignac

(tout droit puis à droite en entrant sur le campus)

Sous réserve de directive contraire, réunion en présentiel avec nombre de places limité. Inscription obligatoire (secretariat.ct@gmail.com)

Passé sanitaire/vaccinal et port du masque exigés



ASSOCIATION FRANÇAISE DES CHERCHEURS SENIORS CHERCHEURS TOUJOURS

Association scientifique inter-disciplines et inter-organismes soutenue par le CNRS et l'INSERM
Présidente d'honneur : Françoise Barré-Sinoussi, prix Nobel

Siège : INSERM, 101 rue de Tolbiac, 75013 PARIS ; www.chercheurs-toujours.org

CHERCHEURS, INGÉNIEURS, UNIVERSITAIRES

VOUS ÊTES OU PARTEZ BIENTÔT À LA RETRAITE ?

REJOIGNEZ NOUS PARTICIPEZ À NOS ACTIONS

- **Conférences-débats** sur des sujets d'actualité scientifique ou d'impact sociétal
- **Visites** d'institutions, laboratoires ou expositions
- **Ateliers** de libre discussion sur des thèmes choisis par les adhérents
- **Opérations** destinées aux lycéens et étudiants, au grand public
- **Relations** avec d'autres associations ou structures, permanentes ou ponctuelles...

Pour en savoir plus, consultez notre site : www.chercheurs-toujours.org

AJOUTEZ VOS COMPÉTENCES AUX NÔTRES AGISSONS ENSEMBLE

CONTACT



Association Chercheurs Toujours
CNRS, 7 rue Guy Môquet, 94800 Villejuif
secretariat.ct@gmail.com



BULLETIN D'ADHÉSION (candidature soumise au Conseil d'administration)

Prénom et NOM (avec accents où nécessaire) :

Adresse postale complète :

Mail :

Téléphone (fixe/mobile) :

Date de retraite (effective ou prévue) :

Titre ou fonction, organisme, lieu d'exercice (antérieurs ou actuels) :

Domaine scientifique (ou autre : candidature membre associé) :

Comment avez-vous connu l'association ? (facultatif, pour notre information seulement) :

Questions ou commentaires :



CHERCHEURS TOUJOURS – ASSOCIATION FRANÇAISE DES CHERCHEURS SENIORS

Association scientifique inter-disciplines et inter-organismes soutenue par le CNRS et l'INSERM

Présidente d'honneur : Françoise Barré-Sinoussi, prix Nobel

Siège : INSERM, 101 rue de Tolbiac, 75654 Paris cedex 13 ; www.chercheurs-toujours.org

Correspondance : CNRS, 7 rue Guy Môquet, 94800 Villejuif ; secretariat.ct@gmail.com