

AVERTISSEMENT : Ces extraits de lectures sont destinés à attirer l'attention sur des ouvrages que nous avons remarqués. Ils tentent de donner un fil conducteur parmi ceux proposés par l'auteur. Nous indiquons, soit en changeant de paragraphe, soit par l'indication (...) le fait d'avoir omis un passage, court ou long. Bien évidemment, nous incitons le lecteur à retrouver le texte intégral et acquérir l'ouvrage, ne serait-ce que par esprit de solidarité ou de soutien.

Lluis Quintana-Murci
Le peuple des humains
Odile Jacob 2021

Préambule D'où venons-nous ? Que sommes-nous ? Où allons-nous ?	page 2
Partie 1 – De Darwin à la génomique	page 3
Partie 2 – Conquêtes et peuplement	page 8
Partie 3 – Adaptation à l'environnement	page 16
Partie 4 – Hommes et microbes	page 19
Partie 5 – Métissage, culture et médecine	page 22
Epilogue	page 27

Nous ajoutons cet encadré, qui n'est pas de l'auteur :

La génétique, c'est la science qui étudie la transmission des caractères d'un corps vivant d'une génération à l'autre.

La cellule est la plus petite partie vivante d'un corps, d'un organisme vivant. Le corps humain est formé de 65 000 milliards de cellules (peau, foie, os, etc.)

La protéine est un des éléments qui forment la cellule vivante ; elles y ont plusieurs fonctions, qui, ensemble, rendent la cellule vivante.

L'ADN est une très longue chaîne (microscopique) en forme de double hélice dont les fragments sont les gènes. Un ADN complet se trouve dans le noyau de chaque cellule vivante. C'est l'ADN qui conserve l'information complète qui correspond à chaque individu vivant, et qui la transmet à la génération suivante.

Le gène, c'est un fragment de l'ADN qui va jouer un rôle dans la fabrication, la synthèse d'une protéine particulière.

*

Le génotype, c'est l'ensemble des gènes d'un individu ; parmi eux, certains sont responsables de ses caractères apparents (couleurs de la peau, taille, sexe, etc) : on dit que qu'il y a une expression des gènes en question.

Le phénotype, c'est l'ensemble des caractères apparents, visibles, d'un organisme vivant, qui sont le résultat de l'expression des gènes de cet organisme, mais aussi de l'influence du milieu où il vit.

Cet ouvrage se veut une allégorie de la diversité humaine : nous sommes une espèce composée de bien des peuples, et riche de sa diversité. Nous nous focaliserons surtout sur la diversité génétique, mais pas uniquement. En effet, pour découvrir, analyser et interpréter la diversité humaine, la génétique des populations fait appel à d'autres sources de différences, telles que la diversité géographique des individus, leurs affiliations linguistiques, leurs modes de vie et de subsistance, ainsi que toute la gamme de leurs coutumes et de leurs organisations socioculturelles.

En 1953, la découverte de la structure de l'ADN inaugure l'ère de la biologie moléculaire et de la génétique, qui vont révolutionner la connaissance du vivant. (...) La génétique nous informe sur le vivant ; elle peut aussi nous informer sur les fossiles, d'une manière extraordinairement précise. (...) Le siècle actuel a commencé, en 2001, avec le séquençage du génome humain : ses 3 milliards de lettres, ou nucléotides, portent toute l'information biologique qui fait de nous ce que nous sommes, des êtres humains.

On a pu déchiffrer le génome, comparer les génomes : c'est un saut qualitatif dans la connaissance du vivant. Raisonner génétiquement à l'échelle des populations : du *siècle du gène* selon le titre d'Evenlyn Keller), on passe au *siècle des génomes*.

Même à l'échelle individuelle, le génome de chacun de nous est en effet une mosaïque de multiples génomes qui témoigne d'une histoire longue d'au moins 200 000 ans. (...) D'une jeune fille qui a vécu il y a plus de 50 000 ans dans le sud de la Sibérie, on sait dire aujourd'hui, en analysant un simple fragment d'os comme l'a fait l'équipe de Svante Pääbo en 2018, qu'elle est née d'une mère néandertalienne et d'un père dénisovien – deux lignées d'humains aujourd'hui disparues.

L'étude des génomes des populations humaines d'aujourd'hui montre également que nos ancêtres auraient quitté l'Afrique il y a environ 60 000 ans pour peupler le reste de la planète. Il s'agit de la première grande migration de l'histoire humaine : tous les individus d'origine non africaine sont donc les descendants de ces premiers « migrants ». Mais cette première sortie d'Afrique n'a été que le début d'une longue épopée de migrations pour coloniser l'Europe, l'Asie et l'Australie il y a environ 50 000 ans, puis les Amériques il y a moins de 30 000 ans, et bien plus tard les îles de l'Océanie lointaine, qui a été peuplée pour la première fois il y a seulement 1000 ans.

C'est également grâce à ces études que l'on sait aujourd'hui que le métissage a été un processus continu tout au long de l'histoire de l'homme et que nous sommes tous, à différents degrés, des métis, puisque nos génomes sont faits de multitudes de fragments d'ADN provenant de sources extrêmement variées. Un patchwork historique et géographique, où se mêlent les peuples et les générations.

Non seulement les humains se sont métissés entre populations d'*Homo sapiens*, mais ils se sont mêlés aussi à d'autres formes d'humains archaïques dont les gènes survivent en nous. Cette diversité a eu des effets bénéfiques. En effet, *Homo sapiens* est une espèce omniprésente et colonisatrice. Les femmes et les hommes sont présents partout sur le

globe : des savanes sèches et chaudes jusqu'au Grand Nord aux climats froids et au soleil rare, des forêts humides des tropiques aux conditions extrêmes et inhospitalières de la vie en haute altitude, où la concentration en oxygène est faible, comme dans l'Himalaya ou la cordillère des Andes.

Le métissage était un facteur primordial qui a permis à nos ancêtres de mieux s'adapter aux nouveaux environnements qu'ils ont rencontrés durant leur périple à travers la planète. Par exemple, c'est de leur métissage avec l'homme de Denisova que les Tibétains ont acquis leur capacité génétique à vivre dans des conditions extrêmes de manque d'oxygène ; et de leur métissage avec Néandertal, les premiers Européens ont acquis leur capacité à résister au froid et à survivre aux pathogènes, notamment les virus.

Nous pouvons aujourd'hui identifier les gènes humains qui ont joué, et jouent encore, un rôle clé pour gagner la course à l'armement perpétuelle que représente la lutte contre les maladies infectieuses. (...) Ce qui a pu conduire par le passé à une *adaptation* peut se transformer, après un changement environnemental ou de mode de vie, en une maladaptation et conduire à l'émergence de certaines maladies actuelles telles que les maladies auto-immunes, les allergies, l'hypertension ou l'obésité.

Partie 1 – De Darwin à la génomique

Pour la génétique des populations, tout commence en 1859, avec la publication de *L'Origine des espèces*, le chef-d'œuvre de Darwin, qui marque le début de l'ère évolutionniste. A peine un siècle et demi plus tard, avec le séquençage du génome humain en 2001, la révolution génomique est lancée. (...) L'influence durable des représentations qui défendaient l'origine divine des êtres vivants et en particulier le poids de deux mille ans de christianisme empêchèrent l'émergence en Europe d'une pensée évolutionniste avant le début du 19^e siècle. Cet obstacle levé, les graines semées par Darwin ont rapidement germé.

Le principal postulat de la théorie de l'évolution de Darwin est celui du changement et de la transformation des espèces par sélection naturelle et de façon graduelle, en accord avec les gradients observés dans la nature. (...) Darwin fut ainsi à dire que tous les individus vivant sur terre ont pour origine un ancêtre commun, et que les différences qui caractérisent chacune des espèces peuplant la Terre ont été acquises sous l'effet de la sélection naturelle, qui est à ses yeux le mécanisme fondamental du changement, de l'adaptation à l'environnement et de la spéciation.

Contemporain de Darwin, l'abbé autrichien Gregor Mendel est, quant à lui, le père fondateur de la génétique – la deuxième discipline à la base de la génétique des populations. Grâce à ses travaux sur la transmission des caractères héréditaires publiés en 1865, l'héritabilité, évoquée par Darwin, mais qui restait une notion floue, devient -un concept scientifique décrivant une réalité observable et manipulable. Il mena des milliers d'expériences sur des petits pois de différentes caractéristiques de couleur, de texture, etc.

La découverte de la structure en double hélice de l'ADN en 1953 changea à jamais le devenir de la génétique des populations. Francis Crick (1916-2004), Rosalind Franklin (1920-1958) et James Watson (1928-) montrèrent que l'ADN est composé de séquences de quatre

nucléotides différents, chacun constitué d'un sucre lié à un groupe phosphate et d'une base contenant de l'azote, qu'on note A, T, G ou C.

C'est grâce à ces découvertes en biologie moléculaire et plus généralement en génétique que le Japonais Motoo Kimura (1924-1994) put combiner des approches théoriques avec des données empiriques, développant ainsi la théorie neutraliste de l'évolution en 1968. Cette théorie postule que la plupart des changements évolutifs sont dus à la dérive génétique, à la différence de la théorie synthétique de l'évolution qui mettait plutôt en avant l'action de la sélection naturelle. Toutefois, la théorie neutraliste fait référence à l'évolution à l'échelle moléculaire, et Kimura lui-même reconnut que l'évolution phénotypique ne peut se faire sans l'action de la sélection naturelle.

La théorie synthétique de l'évolution permet de mieux comprendre les processus évolutifs responsables des changements de fréquence des mutations, dans le temps et dans l'espace, au sein d'une population donnée. En comprenant leurs mécanismes, nous pouvons produire des modèles mathématiques qui sont une approximation de la réalité. Ainsi, déchiffrer les interactions théoriques entre des processus tels que la sélection naturelle et la dérive génétique nous permet de déduire, à partir de données génétiques actuelles, la façon dont ces processus ont façonné la diversité génétique d'une population.

La *mutation* est le seul processus qui « crée » la diversité en produisant des changements moléculaires dans l'ADN : elle génère de nouveaux allèles (un allèle est une variante d'un gène donné : chaque gène peut avoir en effet plusieurs « versions » qui produisent des effets différents, comme dans le cas de la couleur des yeux, par exemple). (...) Au cours de la réplication de l'ADN, il peut y avoir des « erreurs », la base d'origine étant remplacée par une autre. Même si la plupart de ces erreurs sont corrigées ensuite par un mécanisme de relecture et de réparation, elles échappent parfois à la relecture et deviennent ainsi des mutations.

Il y a d'une part des mutations dites *somatiques* : elles ne touchent pas les cellules destinées à la reproduction et ne sont donc jamais transmises. Ces mutations peuvent apparaître tout au long de la vie de l'individu sur l'ADN de n'importe quelle cellule. Dans certains cas, ces dernières peuvent alors devenir des cellules tumorales. D'autre part, quand les mutations affectent l'ADN des cellules souches d'un gamète (spermatozoïdes ou ovocytes), on parle de mutations *germinales*. Dans ce cas, l'embryon sera porteur de la mutation alors qu'aucun de ses parents ne la possédait dans son patrimoine génétique. (...) Nous savons aujourd'hui qu'en moyenne chacun de nous naît avec 70 nouvelles mutations, par rapport à nos parents, 55 provenant du père et 15 de la mère.

Une autre source de diversité génétique vient de la *recombinaison*, un processus qui, même s'il ne crée pas de nouveaux variants génétiques, produit de nouvelles combinaisons génétiques, donc de nouveaux génomes. Chez les eucaryotes, elle se produit lors de la reproduction sexuée grâce à la méiose, le processus qui donne naissance aux gamètes. La formation de nouvelles combinaisons génétiques assure le brassage génétique dans une population, ce qui augmente la possibilité pour une espèce de s'adapter à une modification de l'environnement.

Autre processus affectant la diversité génétique des populations : les processus démographiques. Evoquons d'abord la *dérive génétique* telle qu'elle est définie par Sewall Wright. Il s'agit de la modification de la fréquence d'un allèle au sein d'une population, indépendamment des mutations, de la sélection naturelle et des migrations. La dérive génétique est assurée par des événements purement aléatoires et imprévisibles associés aux rencontres des spermatozoïdes et des ovules, dans le cas d'une reproduction sexuée. (...) dans les grandes populations, la fréquence des mutations restera relativement stable au cours des générations, puisque les effets de la dérive génétique sont souvent négligeables. En revanche, dans les petites populations, les impacts de la dérive seront très marqués (...) un allèle favorable pouvant même disparaître ou, au contraire, un allèle défavorable pouvant se fixer.

La *migration*, ou flux de gènes, est un autre mécanisme démographique, qui permet les échanges génétiques entre populations. L'arrivée de migrants peut modifier la distribution génétique de la population receveuse en modifiant la fréquence de ses mutations. (...) Ainsi, la migration et la mutation sont des forces antagonistes à la dérive génétique : la dérive érode la diversité, mais les migrations et les mutations la rétablissent : on appelle ce phénomène l'équilibre mutation-dérive. La migration augmente la diversité génétique au sein d'une population donnée, tandis qu'elle réduit la différenciation génétique entre les populations.

Le projet Génome humain lança l'ère de la génétique humaine moderne puisqu'il permit à la communauté scientifique d'utiliser cette séquence pour effectuer des recherches aussi bien en génétique médicale qu'en génétique des populations. Le coût de l'opération fut astronomique ; ce sont 3 milliards de dollars environ (2,7 pour être précis) qui furent dépensés pour séquencer les 3 milliards de nucléotides environ (3,2 pour être précis) qui constituent notre génome. En 2021, vingt ans après, les techniques ont tellement progressé qu'on peut désormais séquencer un génome entier à haute résolution pour moins de 500 dollars.

Si nous savons aujourd'hui que le génome humain est composé d'environ 3,2 milliards de nucléotides, nous savons également que seulement 2% du génome est « codant », c'est-à-dire contient de l'information génétique qui va se traduire en protéines, unités essentielles pour faire un être vivant ; qu'il héberge environ 20 000 gènes codant des protéines ; et enfin que le reste du génome, soit 98%, est non-codant et impliqué en grande partie dans des fonctions régulatrices.

La séquence de notre génome comprend l'ADN dit nucléaire, réparti tout au long des 23 paires de chromosomes situées dans le noyau de chaque cellule. Néanmoins, nous possédons également un autre petit génome circulaire : l'ADN mitochondrial. Celui-ci se trouve, comme son nom l'indique, dans les mitochondries – petits organites chargés dans la cellule de la production de l'énergie nécessaire à la vie de celle-ci. Son volume est sans comparaison avec celui de l'ADN nucléaire puisqu'il contient seulement 16 569 nucléotides et 37 gènes.

Aujourd'hui, grâce à l'ensemble de ces études en génomique et aux consortiums internationaux, nous savons que chaque être humain est porteur, par rapport à la séquence

de référence, d'environ 10 000 mutations faux-sens, de 250 à 300 variants qui conduisent à la perte de gènes, et de 50 à 100 mutations délétères qui ont déjà été associées à des maladies génétiques. Heureusement, dans la plupart des cas, nous portons ces mutations à l'état hétérozygote et, par conséquent, la maladie ne se déclare pas.

A partir des années 1980, les chercheurs ont commencé à utiliser l'ADN pour comprendre les relations entre hommes, chimpanzés et gorilles, car, jusque-là, l'ordre de séparation entre ces trois espèces demeurait incertain. (...) Dans les deux tiers de leur séquence d'ADN, les humains et les chimpanzés sont plus étroitement liés les uns aux autres qu'ils ne le sont chacun respectivement vis-à-vis des gorilles. Ainsi, dans l'arbre phylogénétique, la divergence entre l'homme et le chimpanzé est plus récente que celle entre leur ancêtre commun et le gorille.

Aujourd'hui (...), nous savons que les chimpanzés et les bonobos sont les espèces les plus proches des humains, avec environ 1,4% de différences nucléotidiques par rapport à nos génomes. Ce chiffre peut toutefois s'élever à environ 5 ou 6% si l'on tient compte d'autres types de différences génomiques telles que les insertions, délétions ou variations du nombre de copies. (...) Les dernières datations estiment que la divergence entre l'homme et le genre *Pan* (chimpanzé et bonobo) remontent à environ 4 à 5 millions d'années.

Du point de vue individuel, les différences entre les génomes de deux humains pris au hasard, quelles que soient leurs origines ethniques ou géographiques, sont d'environ 3 millions de nucléotides, soit 0,1%. Qu'en est-il du point de vue des populations ?

Les premières études sur la variabilité biologique des populations humaines commencent avec la découverte par Karl Landsteiner en 1900 des premiers polymorphismes génétiques avec les groupe sanguins ABO. Les globules rouges, à leur surface, sont porteurs d'antigènes qui peuvent réagir avec des anticorps spécifiques transportés dans le sérum. Deux antigènes, A et B, forment le système dit ABO et définissent quatre classes d'individus : ceux qui ne portent que l'antigène A, ceux qui ne portent que le B, ceux qui portent les deux (AB), et ceux qui ne portent ni l'un ni l'autre (O). Les premières études populationnelles ont montré qu'il y avait bel et bien des différences dans les fréquences de ces groupes sanguins entre les différentes populations humaines. Plus tard d'autres groupes sanguins seront découverts (tels que les MN, Lewis ou Rh) (...).

Par exemple, l'antigène A est surtout présent en Europe du Nord et en Europe centrale, mais aussi, dans une moindre mesure, en Afrique et chez les Aborigènes australiens, ainsi que dans certaines populations américaines natives d'Amérique du Nord. Quant à l'antigène B, les plus fréquences sont retrouvées en Asie, puis en Afrique centrale. Enfin, le O est surtout observé en Amérique du Nord, où il cohabite avec le A, ainsi qu'en Amérique du Sud, où il est présent à des fréquences proches de 100% chez les Amérindiens.

Mais qu'avons-nous appris sur les différences et les similitudes entre populations humaines ? Nous savons aujourd'hui que la majorité des variations génétiques sont observées *au sein* des populations, et non pas *entre* populations humaines. C'est la conclusion. à laquelle arriva Richard Lewontin en 1972 en utilisant simplement une poignée de marqueurs classiques. Cette observation, qui a été d'une importance capitale pour

discréditer le concept de race d'un point de vue biologique, a été largement renforcée par les nombreuses études ultérieures utilisant un grand nombre de populations humaines et des données génomiques fondées sur des génomes complets. En moyenne, quels que soient le type de polymorphisme analysé et le nombre de populations étudiées, 85% de la variabilité génétique est observée au sein de la population, le reste étant observé entre populations.

Alors, pourquoi les différentes populations humaines présentent-elles si peu de différenciation génétique malgré leur large répartition géographique, tandis que d'autres espèces, comme le loup gris d'Eurasie (*Canis lupus*) ou la gazelle de Grant (*Nanger granti*) d'Afrique de l'Est, qui ont pourtant une distribution géographique plus restreinte que les humains, montrent des taux extrêmes de différenciation génétique entre populations ? La réponse, encore une fois, renvoie à l'origine récente de notre espèce, au métissage et au fait que l'homme n'a pas évolué en groupes complètement isolés. D'ailleurs, aucune mutation « privée », propre à un seul continent ou à une seule région géographique, n'a été retrouvée chez 100% des individus d'une population humaine donnée alors qu'elle est absente ailleurs. (...) Il n'y a pas de différences tranchées et nettes entre groupes humains.

L'ADN fossile présente généralement de hauts niveaux de contamination par de l'ADN exogène : il s'agit d'ADN environnemental (provenant de champignons, de bactéries, etc.) ou d'ADN humain moderne qui a pu être introduit par les fouilles archéologiques ou lors des expérimentations elles-mêmes. (...) Les outils computationnels récemment développés (...) ont permis des résultats qui, à peine quelques années auparavant, auraient relevé de la science-fiction. Nous avons ainsi pu assister, émerveillés, au premier séquençage du génome du mammoth, en 2008. Cet exploit, inimaginable une décennie plus tôt, a été rendu possible grâce à l'extraction de l'ADN ancien dans le permafrost sibérien depuis environ 40 000 ans.

Depuis ce travail pionnier, des centaines des génomes humains anciens ont été séquencés, vieux d'à peine quelques centaines d'années pour certains, datant de 45 000 ans pour d'autres. Ils proviennent par exemple d'individus ayant vécu au paléolithique supérieur, d'Amérindiens préhistoriques, de chasseurs-cueilleurs du mésolithique et du néolithique, des premiers agriculteurs du néolithique, et jusqu'à des individus ayant habité l'Eurasie pendant l'âge du fer ou dans des périodes plus récentes.

Toutes ces données issues de l'ADN ancien nous ont beaucoup appris sur l'histoire du peuplement humain et sur la façon dont les populations humaines se sont adaptées à leurs environnements changeants. (...) En 2010, l'analyse de l'ADN provenant d'une phalange fossile trouvée dans la grotte de Denisova, dans les montagnes de l'Altaï en Sibérie (Russie), a révélé l'existence d'une autre forme humaine jusqu'alors inconnue. Tout reposait sur un vestige fossile dont il ne restait qu'un petit segment de phalange. C'était bien trop peu : aucun paléoanthropologue, si talentueux soit-il, n'aurait pu identifier l'espèce à laquelle appartenait ce reste fossile à partir de ce seul petit morceau de doigt. C'est là que l'on peut apprécier la puissance de la génétique : elle a en effet permis, en séquençant l'ADN, d'identifier un homme archaïque jusque-là inconnu, l'homme dit de Denisova. Il aurait vécu en Asie il y a environ 50 000 à 110 000 ans. L'analyse de son génome a montré que les denisoviens se seraient séparés des néandertaliens il y a environ 400 000 à 440 000 ans. les

denisoviens eux aussi ont laissé des traces dans nos génomes, ce qui témoigne encore une fois de l'hybridation de nos ancêtres avec d'autres populations d'hommes archaïques.

Les Eurasiens portent dans leurs génomes moins de 1% du matériel denisovien (...) Toutes ces estimations d'introgressions archaïques, qu'elles proviennent de Neandertal ou de Denisova, sont des moyennes calculées sur l'ensemble du génome humain moderne. Notons que certaines régions du génome humain peuvent avoir jusqu'à 64% d'héritage archaïque !

Partie 2 - Conquêtes et peuplement

Au fil de ces conquêtes, il y a eu aussi des rencontres. Nos gènes en portent les traces. Il y a donc une autre réponse à la question « que sommes-nous ? » : des métis, simplement des métis, tous. La sentence de la génomique est définitive : nous sommes le produit de plus de 200 000 ans d'histoire comme espèce, avec à la fin environ 100 000 ans de voyages et de rencontres multiples.

Les restes fossiles sont très clairs quant à l'origine géographique de nos ancêtres : toutes les espèces d'hominines vivant entre 7 millions d'années et 2 millions d'années avant le présent ont été retrouvées sur le continent africain. Le premier fossile qui aurait pu appartenir à la lignée humaine date d'environ 7 millions d'années et se trouve en Afrique. Il s'agit de Toumaï, « espoir de vie » en langue gorane, qui a été découvert en 2001 au Tchad par l'équipe de Michel Brunet de l'université de Poitiers, conduisant à l'identification d'une nouvelle espèce, *Sahelanthropus tchadensis*, dont on n'a pas de trace en dehors de l'Afrique. Bien que Toumaï ait un cerveau de la taille d'un chimpanzé, il possède un certain nombre de traits qui le relie à la lignée des hominines, à savoir un visage plat, la fixation de la moelle épinière au bas du crâne plutôt qu'à l'arrière, et l'épaisseur de l'émail dentaire intermédiaire.

Après Toumaï, on trouve, toujours exclusivement en Afrique, une série de restes fossiles dont *Orrorin tugenensis* (ancêtre du millénaire) au Kenya âgé d'environ 5,9 millions d'années, *Ardipithecus kadabba* en Ethiopie âgé d'environ 5,3 à 5,8 millions d'années ou *Ardipithecus ramidus* au Kenya et en Ethiopie daté d'il y a 4,4 millions d'années. L'appartenance de ces restes fossiles à la lignée humaine reste quelque peu controversée, puisque leurs caractéristiques physiques (morphologie dentaire, position d'attache de la moelle épinière ou structure des pieds) ne les relie pas de façon claire aux hominines.

La plupart des fossiles d'hominines postérieurs à 4,2 millions d'années mais antérieurs à l'apparition du genre *Homo* sont attribués au genre *Australopithecus*. L'espèce d'australopithèque la plus ancienne connue est *Australopithecus anamensis*, découverte au lac Turkana et sur d'autres sites du Kenya à l'Ethiopie, et âgée d'entre 3,9 et 4,2 millions d'années. Cette espèce est unanimement considérée comme le plus ancien hominine. Elle est pourtant moins connue qu'une autre espèce d'australopithèques, *Australopithecus afarensis*, dont les principaux fossiles, y compris ceux de la très célèbre Lucy âgée de 3,2 millions d'années et mesurant 1,10 mètres, ont été découverts en Afrique de l'Est, et datent d'environ 3,9 et 2,9 millions d'années. D'autres espèces d'australopithèques ont été

également découvertes, dont *Australopithecus africanus* (2 à 2,9 millions d'années), *Australopithecus garhi* (2,5 millions d'années) ou encore *Australopithecus sediba* (1,9 million d'années). Toutes ont vécu dans l'Afrique subsaharienne.

Si leurs relations phylogénétiques restent confuses, l'ensemble de ces espèces d'australopithèques présentent des points communs : ils se caractérisent par un cerveau peu volumineux, les rapprochant plutôt des grands singes, mais possèdent une denture proche de celle du genre *Homo* et une locomotion pour la plupart bipède.

Un autre genre d'hominine, *Paranthropus*, a également vécu en Afrique il y a 2,7 à 1 million d'années. Il regroupe trois espèces : *Paranthropus aethiopus*, *Paranthropus boisei* et *Paranthropus robustus*. Même si les paranthropes ont aussi été contemporains des premiers *Homo* archaïques, il est largement admis qu'ils forment une lignée distincte et indépendante du genre *Homo*, lui-même descendant plus probablement d'une des espèces d'australopithèques.

Homo habilis, qui vivait en Afrique de l'Est il y a entre 2,3 et 1,5 million d'années, est la première espèce du genre *Homo*. (...) Il aurait coexisté d'ailleurs avec plusieurs espèces d'australopithèques et de paranthropes. Plus tard et toujours en Afrique, on retrouve une autre espèce appartenant au genre *Homo*, *Homo ergaster* (l'homme artisan), ayant vécu il y a environ 1,9 et 1 million d'années et qualifié parfois, à cause de ses similitudes avec *Homo erectus*, d'*Homo erectus* africain. *Homo ergaster* utilise des outils de pierre taillée plus élaborés que ses prédécesseurs, dont deux outils emblématiques : le biface et le hachereau.

C'est avec *Homo erectus*, l'homme dressé, que l'Afrique cesse d'être le monopole de la lignée humaine. C'est la première espèce du genre *Homo* que l'on trouve hors d'Afrique. (...) Une étude récente publiée en 2020 a révélé que les derniers *Homo erectus* se seraient éteints il y a seulement 110 000 ans dans l'île de Java !... ce qui suggère qu'ils auraient pu alors croiser les denisoviens.

Avant l'émergence des premiers *Homo sapiens*, on trouve d'autres espèces d'*Homo* réparties sur plusieurs périodes et ayant vécu dans différentes régions du monde. Mentionnons notamment *Homo heidelbergensis* qui vivait en Afrique et en Europe il y a environ 600 000 à 300 000 ans, *Homo antecessor*, découvert dans le nord de l'Espagne où il a vécu il y a entre 1,25 million d'années et 800 000 ans ; *Homo floresiensis* (l'Homme de Florès surnommé le Hobbit du fait de sa petite taille : à peine 1 mètre), retrouvé sur l'île indonésienne de Florès et ayant vécu il y a entre 60 000 et 100 000 ans, ou encore les néandertaliens (*Homo neandertalensis*) et les denisoviens (*Homo denisovensis*) déjà mentionnés, occupant l'Eurasie jusqu'à il y a environ 40 000 ans, ainsi qu'*Homo longi* (appelé également l'« homme dragon » et retrouvé près de Harbin, en Chine), récemment daté à 148 000 ans et qui appartient possiblement à la lignée des denisoviens.

Homo sapiens, le seul survivant du genre *Homo* à l'époque actuelle (...) : bipédie constante, expansion de la boîte crânienne et du volume du cerveau, réduction de la denture, voûte occipitale haute, front développé et visage plat, entre autres. Toutefois, la distinction entre les hommes anatomiquement modernes et les hommes dits archaïques est parfois floue, puisqu'il n'y a pas de prototype clair d'*Homo sapiens*. La seule certitude

concernant les restes fossiles concerne l'origine géographique d'*Homo sapiens* : il est apparu en Afrique il y a environ 300 000 ans. (...) On a découvert récemment des spécimens (...) présentant des caractéristiques physiques très proches de celles d'*Homo sapiens*. Il s'agit par exemple de l'homme de Jebel Irhoud, découvert au Maroc par Jean-Jacques Hublin. La datation lui donne un âge d'environ 300 000 ans.

La phase principale de dispersion de l'homme aurait eu lieu (...) Il y a 80 000 et 60 000 ans, conduisant Sapiens hors d'Afrique pour gagner, d'une part, le Moyen-Orient, l'Europe et l'Asie de l'Est, et, d'autre part, l'Asie du Sud par une route côtière.

Les tenants des modèles polygénistes considéraient que les différentes populations humaines occupant la planète aujourd'hui – les « races » humaines, comme on disait à l'époque – avaient des origines bien distinctes et ne partageaient en aucun cas un ancêtre commun, en tout cas pas un ancêtre récent, et encore moins originaire d'Afrique ! Parmi les polygénistes, l'influent Carleton Coon, connu par ailleurs pour ses positions racistes. (...) Sans surprise, Coon défendait l'idée que les Européens auraient été les premiers à évoluer d'*erectus* vers *sapiens*, les derniers étant les Africains, classés parmi les populations les plus proches de l'état « primitif » du genre *Homo*.

A l'opposé des modèles polygénistes, les théories monogénistes soutiennent que la transition d'*erectus* vers *sapiens* se serait faite sur un seul continent. C'est dans ce cadre que les anthropologues Chris Stringer et Peter Andrews proposèrent en 1988 le *modèle du remplacement rapide* (en anglais : *Out-of-Africa*), selon lequel toutes les populations actuelles d'*Homo sapiens* seraient dérivées d'un seul et unique groupe de Sapiens apparu d'abord en Afrique et qui aurait ensuite quitté sa terre d'origine pour remplacer totalement les autres populations d'hommes archaïques vivant sur tous les autres continents.

En 1989, Günter Bräuer proposa un variant de ce modèle : le *modèle d'assimilation*. Il défendait l'idée qu'au cours de sa dispersion à travers le monde à partir de l'Afrique *Homo sapiens* n'aurait pas remplacé les autres espèces d'humains archaïques habitant hors d'Afrique, mais se serait au contraire hybridé avec eux.

Pour départager enfin ces différents modèles, on peut désormais s'appuyer sur des preuves génétiques. (...) Il ressort sans équivoque des données aujourd'hui disponibles que l'homme moderne est apparu en Afrique subsaharienne il y a au moins 200 000 ans. A noter, un détail important : les populations africaines présentent le plus haut niveau de diversité génétique de la planète. En outre, la diversité des populations non africaines diminue au fur et à mesure que l'on s'éloigne de l'Afrique. Ces faits attestent de l'existence de goulets d'étranglement et d'effets fondateurs au cours des migrations de ces populations à travers le globe, selon le modèle dit des « effets fondateurs en série ». Les données de la génomique des populations modernes soutiennent ainsi clairement qu'*Homo sapiens* est africain.

Le modèle le plus soutenu par la génomique aujourd'hui est le modèle d'assimilation : notre espèce, née en Afrique, en serait partie pour peupler le reste du monde, et aurait « quasiment » remplacé la totalité des populations locales d'hommes archaïques rencontrés.

L'Afrique présente le plus haut niveau de diversité génétique humaine de la planète, mais elle est également caractérisée par une grande diversité linguistique, culturelle et phénotypique. Plus de 2000 langues différentes sont parlées en Afrique, ce qui représente près d'un tiers des langues du monde. De surcroît, on observe dans les populations africaines un large éventail de modes de subsistance, y compris divers modes d'agriculture, de pastoralisme, de chasse et de cueillette.

L'intégration de données provenant de différentes disciplines conduirait plutôt à penser, en accord avec le modèle multirégional, qu'*Homo sapiens* n'a pas une origine géographique unique en Afrique, mais pourrait avoir évolué, dans divers endroits du continent, à partir de formes plus anciennes qui se seraient ensuite métissées entre elles, et avec des hommes archaïques. (...) Plus surprenant encore, différentes études ont détecté chez les populations africaines d'aujourd'hui du matériel génétique provenant d'un autre hominine. Puisque ce matériel n'est pas d'origine néandertalienne et encore moins denisovienne, il proviendrait d'un homme archaïque, aujourd'hui disparu, et inconnu de la paléanthropologie.

La séparation la plus ancienne que l'on connaisse, parmi tous les groupes humains vivant sur Terre, est celle qui a séparé des autres populations les Khoïsan. Elle a été récemment estimée, en tenant compte des nouveaux taux de mutation, à environ 260 000 à 350 000 ans ! Ces temps très anciens suggèrent que la séparation des ancêtres des peuples Khoïsan de l'Afrique du Sud est intervenue peu après la naissance d'*Homo sapiens* lui-même.

La deuxième séparation la plus ancienne est celle des chasseurs-cueilleurs de la forêt : elle est estimée à environ 135 000 ans, mais les datations sont incertaines, et cette séparation pourrait avoir été proche de celle des Khoïsan.

Sur la base de la linguistique et de l'archéologie, nous savons, que, il y a quelque 4000 à 5000 ans, les peuples de langues bantoues, jusqu'alors chasseurs-cueilleurs vivant dans une région située entre le Cameroun et le Nigeria, ont commencé à maîtriser les pratiques agricoles. Leur langue et leur mode de vie fondé sur l'agriculture, la sédentarité et la maîtrise du fer, se sont progressivement étendus dans toute l'Afrique subsaharienne. Aujourd'hui, bien qu'elles soient réparties sur une superficie de 500 000 kilomètres carrés, la plupart des populations de l'Afrique subsaharienne parlent l'une des 500 langues appartenant à la famille bantoue.

Il est difficile, sur la seule base des données archéologiques, de déterminer ce qui se propage effectivement : s'agit-il uniquement des *pratiques* culturelles reliées à l'agriculture – on parle alors de diffusion *culturelle* –, ou bien des populations elles-mêmes, qui pratiquaient l'agriculture, et qui ont migré – on parle alors d'une diffusion *démique* ? Les études génétiques offrent, encore une fois, une opportunité unique. (...) Ainsi, les données génétiques confortent sans équivoque le modèle de diffusion démique des langues bantoues et de l'agriculture, faisant des expansions bantoues le plus grand mouvement populationnel de l'histoire de l'Afrique. (...) Les Bantous auraient d'abord traversé la forêt équatoriale pour ensuite suivre leurs voies migratoires vers l'est et le sud de l'Afrique subsaharienne, où ils auraient rencontré d'autres peuples autochtones de ces régions.

Les données archéologiques suggèrent également l'introduction en Afrique australe d'une économie d'élevage, de moutons en particulier. (...) Les pratiques d'élevage ont été amenées en Afrique australe par la migration d'un groupe de gens provenant d'Afrique de l'Est qui se sont ensuite intégrés aux groupes locaux de chasseurs-cueilleurs d'Afrique australe, donnant naissance aux ancêtres des bergers Khoïkhoï d'aujourd'hui. Les événements de métissage entre groupes d'agriculteurs ou de bergers migrant dans différentes régions d'Afrique et groupes locaux de chasseurs-cueilleurs ont été nombreux.

Les pratiques agricoles en Afrique de l'Est semblent s'être développées indépendamment dans la région. Sahara/Sahel il y a environ 7000 ans, et dans les hauts plateaux éthiopiens il y a entre 7000 et 4000 ans. Les agriculteurs d'Afrique de l'Est parlent aujourd'hui des langues afro-asiatiques et nilo-sahariennes.

Lors d'un événement migratoire appelé *Back-to-Africa*, des populations provenant du Levant auraient apporté la composante génétique d'origine eurasiennne au cours des 3000 dernières années, tandis que des migrations de fermiers de l'ouest de l'Afrique centrale auraient fourni la composante « bantoue » au cours des 2500 dernières années.

Les populations nord-africaines sont le résultat d'un brassage de migrations en raison de leur situation stratégique. Elles occupent un territoire situé au carrefour de trois continents. (...) les populations nord-africaines sont locutrices de deux langues de la famille afro-asiatique : la langue arabe, introduite dans la région depuis le Moyen-Orient lors de l'expansion de l'islam, et les langues berbères, qui regroupent de nombreuses langues et dialectes. Ajoutons que l'occupation humaine en Afrique du Nord dure d'au moins 130 000 à 190 000 ans – et c'est sans compter la présence au Maroc de l'homme de Djebel Irhoud, aux caractéristiques très proches des hommes modernes, et qui a vécu il y a environ 300 000 ans.

La plupart des populations nord-africaines ont été fortement influencées par une composante provenant du Moyen-Orient, associée aux expansions arabes qui ont eu un impact important à l'est de l'Afrique du Nord, et une composante maghrébine, qui représenterait l'ascendance autochtone de la région et que l'on retrouve à des fréquences élevées à l'ouest de l'Afrique du Nord. Dans une moindre mesure, les données génétiques ont révélé une influence récente de l'Afrique subsaharienne en Afrique du Nord, surtout dans la partie ouest. On l'a associée au trafic d'esclaves dans la région durant la période de la Rome antique. On relève aussi des traces de métissage avec des populations européennes. Quant aux berbères, considérés comme les peuples autochtones de la région, la génétique montre qu'il s'agit de groupes également très hétérogènes. Ils ont eux aussi traversé une importante période de mélanges (...) notamment à la suite de l'arabisation de l'Afrique du Nord, ce qui a entraîné une forte dilution de leur patrimoine génétique commun.

S'il existe un continent qui a été étudié sous tous les angles – et la génétique ne fait pas exception -, c'est bien l'Europe. (...) D'après les données archéologiques, les premiers hommes anatomiquement modernes en Europe datent d'au moins 42 000 à 45 000 ans. Pendant cette période, ils se seraient fortement mélangés avec l'homme de Neandertal.

On peut diviser l'histoire de l'Europe en quatre grandes étapes. La première correspond à la colonisation initiale du continent à partir du Moyen-Orient, il y a environ 45 000 ans. La deuxième couvre la phase de recolonisation de l'Europe après la dernière période glaciaire, cette dernière ayant eu lieu il y a environ 26 000 à 15 000 ans et entraînant un fort dépeuplement au profit de plusieurs refuges méridionaux.

La troisième étape découle de l'arrivée de la culture agricole en Europe. En effet, il y a environ 11 000 ans, un nouveau mode de vie fondé sur l'élevage, l'agriculture et le sédentarisme – caractéristique de la période néolithique – a commencé à se développer dans plusieurs régions du Croissant fertile. A partir de cette région, et plus probablement de l'Anatolie, la culture fermière s'est étendue à l'Europe pour atteindre la péninsule ibérique, la Scandinavie et les îles Britanniques autour des 8000 à 6000 dernières années.

Enfin, le dernier grand mouvement de populations qui ait laissé une empreinte profonde sur l'histoire de l'Europe concerne les migrations provenant de l'est à la fin de la période néolithique et au début de l'âge du bronze. On attribue cette migration aux éleveurs de la steppe pontique-caspienne, appartenant à la culture Yamna : ils se seraient déplacés vers l'Europe il y a environ 4500 ans et auraient répandu les langues indo-européennes parlées aujourd'hui en Europe, mais le sujet reste débattu.

Diffusion démique ou diffusion culturelle de l'agriculture en Europe ? (...) Les études sur l'ADN ancien en Europe (...) ont montré que les populations actuelles de l'Europe sont le résultat d'un fort métissage entre trois composantes génétiques qu'on associe à des ascendances différentes : les chasseurs-cueilleurs de l'ouest de l'Europe au mésolithique, les peuples fermiers provenant de l'Anatolie au néolithique et les migrations provenant des steppes de l'Asie centrale, associées à la culture Yamna. Ces composantes sont en proportion très variables selon la région géographique étudiée.

Le mode de vie néolithique s'est répandu à travers l'Europe par la migration des personnes comme l'avait prédit Cavalli-Sforza, plutôt que par la diffusion des techniques. (...) C'est encore la génétique qui nous a permis d'établir que les migrants néolithiques anatoliens n'ont pas complètement remplacé les populations de chasseurs-cueilleurs. Il y a environ 4500 ans, presque toutes les populations européennes étaient déjà métissées et possédaient les deux composantes génétiques, avec 10 à 25% d'ascendance provenant de chasseurs-cueilleurs de l'Ouest. Aujourd'hui, la composante « chasseurs-cueilleurs » reste la moins représentée. C'est dans la population du nord de l'Europe que sa présence est la plus élevée.

Concernant la composante génétique attribuable aux fermiers du Moyen-Orient, les fréquences les plus élevées sont retrouvées dans les populations de l'Europe méridionale, chez les Sardes par exemple, tandis que les plus faibles sont observées parmi les populations du nord de l'Europe. (...) Les données génomiques indiquent que la composante provenant des steppes était déjà présente en Europe méridionale il y a 6000 ans, en Europe du Nord il y a 5000 ans et en Europe centrale il y a environ 4500 ans. L'ascendance des steppes est aujourd'hui fréquente chez les Européens du Centre et du Nord, mais faible dans les populations du Sud. Au cours des 10 000 dernières années, l'Europe a ainsi été le cadre de divers événements migratoires suivis d'un fort brassage. Ce qui fait des Européens

d'aujourd'hui des populations hautement métissées, porteuses de matériel génétique emprunté à différents groupes de migrants – et auquel il faut également ajouter... la composante néandertalienne !

Une division génétique claire sépare les populations du nord de la France et celles du Sud, avec une ligne de rupture génétique située le long de la Loire, qui a longtemps été une frontière politique et culturelle entre les royaumes ou comtés du Nord et du Sud. De la même façon, mais dans une moindre mesure, la Garonne et l'Adour ont participé à la différenciation des populations de chaque côté de ces fleuves, jouant de ce fait un rôle important de barrière empêchant le brassage des populations. Dans l'ensemble, les régions qui montrent la différenciation génétique la plus forte sont l'Aquitaine et la Bretagne. Ce constat est cohérent avec l'histoire culturelle et politique de ces territoires, qui a conduit à un isolement plus marqué de leurs populations par rapport aux autres.

Il est difficile de résumer l'histoire du peuplement de l'Asie. Il se compose en effet de plusieurs peuplements indépendants, complexes et très différents. (...) On peut diviser les populations asiatiques en plusieurs grands groupes génétiques qui correspondent, à quelques exceptions près, aux familles linguistiques de la région : les langues altaïques, sino-tibétaines/taï-kadaï, hmong-mien, austro-asiatiques, indo-européennes et austronésiennes, entre autres.

Les populations indiennes d'aujourd'hui sont le résultat du métissage de trois composantes génétiques attribuées à trois peuples ancestraux. L'Asie du Sud était habitée par des groupes de chasseurs-cueilleurs qui s'y étaient installés il y a environ 50 000 ans, avant l'arrivée de l'agriculture et juste après la sortie d'Afrique d'*Homo sapiens*. Par la suite, des épisodes métissage entre les premiers agriculteurs venus des montagnes du Zagros (dans l'Iran actuel) et de groupes de chasseurs-cueilleurs aussi bien locaux que provenant de Sibérie occidentale ont conduit à la formation d'une nouvelle population, qui fut à la base de la civilisation de la vallée de l'Indus, il y a environ 5400 à 3700 ans. Après le déclin de la civilisation de l'Indus il y a environ 3500 ans, cette population, déjà issue d'un grand brassage génétique, s'est métissée encore davantage : d'une part, avec les chasseurs-cueilleurs locaux, engendrant la population ancestrale du sud de l'Inde parlant les langues dravidiennes, et d'autre part avec des peuples venus de la steppe eurasienne locuteurs de langues indo-européennes, constituant la population ancestrale du nord de l'Inde.

Encore une fois, c'est la génétique qui a permis d'éclaircir la question du nombre et de la nature des migrations à l'origine du peuplement de l'Amérique. Dans l'ensemble, les études tendent à étayer l'hypothèse d'au moins trois vagues indépendantes de dispersion. La plupart des populations américaines partagent de grandes similitudes génétiques qui les différencient du reste du monde. Elles proviennent d'une source unique d'origine béringienne. La majorité des Amérindiens descendraient ainsi d'un seul événement migratoire qui aurait eu lieu il y a environ 15 000 ans, alors que les populations eskimo-aléoutes et na-dené tirent leur diversité génétique non pas de deux autres événements migratoires indépendants, comme le soutenait Greenberg, mais plutôt d'un mélange de différentes vagues de migration, incluant la première grande migration et au moins deux autres expansions plus récentes.

Les travaux de ces dernières années ont également éclairci les modalités du peuplement de l'Amérique. Il en ressort que ce peuplement se serait produit en quatre grandes phases :

- Première phase : séparation des ancêtres des Amérindiens et des peuples asiatiques.
- Deuxième phase : isolement prolongé de la population ancestrale aux Amérindiens.
- Troisième phase : entrée (ou entrées plurielles) des peuples paléo-américains dans le continent.
- Quatrième phase : différents évènements de métissage, dans le temps historique, des peuples natifs avec des populations d'origine européenne et africaine.

La plupart des populations actuelles de l'Amérique descendent ainsi d'une seule et unique population qui serait entrée sur le continent il y a environ 16 000 ans. Cependant, au moins deux autres vagues de migrations auraient eu lieu dans les régions arctiques. L'une est à l'origine des Paléo-Eskimos il y a environ 4500 ans : elle est associée aux cultures de Saqqaq et de Dorset. L'autre a donné naissance aux Néo-Eskimos il y a juste un peu plus de 1000 ans, reliée à la culture de Thulé.

C'est avec l'arrivée de Christophe Colomb aux Bahamas en 1492 que commence l'immigration européenne. Les premiers arrivants étaient des immigrants d'origine espagnole et portugaise, avec une surreprésentation masculine. (...) Quant à l'arrivée de la composante d'origine africaine, elle commença tôt dans la période coloniale avec la traite des esclaves par les Espagnols et les Portugais et continua avec les puissances anglaise et française.

Tout au long de l'histoire coloniale des Amériques, il y a sans doute eu des barrières sociales beaucoup plus fortes entre Européens et non-Européens en Amérique britannique qu'en Amérique latine, ce qui a eu un impact considérable sur le degré de métissage entre populations de différentes origines.

Les études génétiques sont sans appel : aucune rupture ou barrière nette ne sépare les différentes populations humaines, elles constituent un continuum de variabilité génétique, plus élevée en Afrique et diminuant au fur et à mesure que l'on s'éloigne du continent qui fut le berceau de l'humanité. Ce qui ressort de l'analyse de la variabilité de nos génomes est qu'il n'y a pas de populations « pures », puisque tous les humains, indépendamment de leurs origines géographiques ou ethniques, sont le résultat d'une longue histoire de brassages. Le génome de chacun d'entre nous est en réalité une véritable mosaïque de segments d'ADN provenant des différentes populations ancestrales qui se sont croisées depuis nos origines jusqu'à nos jours.

Comme le souligne Jean-Jacques Hublin, en raison de la façon particulière dont notre espèce exploite l'environnement et interagit avec les autres, l'histoire s'est toujours terminée de la même façon : les autres groupes humains ont été remplacés et partiellement absorbés par *Homo sapiens*. D'autres chercheurs voient les choses différemment et affirment que les néandertaliens, comme les denisoviens, n'ont jamais disparu : ils continuent d'exister « en nous ».

La génétique des populations, et tout particulièrement la théorie synthétique de l'évolution, fruit du travail de Fisher, de Wright, de Haldane, de Dobzhansky, de Huxley et de Mayr, entre autres, a fourni le cadre théorique et quantitatif nécessaire pour déterminer les déterminants évolutifs du niveau de variabilité génétique, et donc phénotypique. Au cours de leur migration à travers le globe, les humains ont été confrontés à des conditions très diverses auxquelles ils se sont adaptés en partie grâce à la sélection naturelle. Cette prémisse constitue la base de la théorie darwinienne de l'évolution – la différence de la théorie neutraliste de Kimura qui adopte sur ce point une position différente.

La réalité se situe quelque part entre les deux. C'est ce que suggère la Japonaise Tomoko Ohta, disciple de Kimura. (...) Cette théorie est connue sous le nom de théorie « presque-neutraliste » de l'évolution. Ces théories ne sont pas opposées en tout point : elles postulent toutes que seule une minorité des mutations présentes au sein d'une espèce, ou entre différentes espèces, est de nature adaptative.

La sélection naturelle repose sur trois grands principes : le principe de variation, le principe d'adaptation et le principe d'hérédité.

Tout d'abord, il faut de la variation : la diversité est le substrat de la sélection naturelle. Sans elle, la sélection naturelle n'a pas de matière première sur laquelle agir. En effet, ce sont les différences qui peuvent engendrer des avantages – ou des inconvénients – pour les organismes qui en sont porteurs, dans un environnement donné. Le principe de variation signifie que les girafes n'ont pas toutes le cou de la même longueur : il y a des différences. Du fait de ces différences, les girafes ayant un cou un peu plus long sont capables de se nourrir un peu plus, tandis que, pour d'autres, la tâche s'avère plus difficile.

Dans la compétition pour les ressources disponibles, certaines sont donc avantagées. C'est le deuxième grand principe, celui de l'adaptation : les girafes au long cou sont mieux nourries que leurs congénères au cou plus court, elles sont mieux adaptées à leur environnement. Les premières ont dès lors une opportunité de survie et de reproduction tendanciellement plus importante : c'est à cela que l'on mesure l'adaptation.

Enfin, le troisième grand principe de la sélection naturelle est celui de l'hérédité : les girafes au long cou transmettent ce « trait » à leur descendance et ainsi, puisque celles-ci sont mieux adaptées à leur milieu, le trait « long cou » augmentera en fréquence dans la population des girafes par sélection darwinienne.

A l'échelle du phénotype, pour commencer, nous pouvons distinguer trois types de sélection naturelle. Tout d'abord la *sélection stabilisante* : elle favorise les phénotypes intermédiaires par rapport aux extrêmes. Prenons l'exemple de la taille, qui est un trait quantitatif très variable dans l'espèce humaine. (...) Tant les individus les plus grands que les individus les plus petits sont désavantagés par rapport à ceux qui présentent une taille

intermédiaire. Dès lors, au fil du temps, la plupart des individus d'une population présenteront une taille intermédiaire.

Le deuxième type de sélection naturelle est la *sélection directionnelle* qui favorise la fréquence d'un trait extrême particulier, comme la petite taille des Pygmées pour une meilleure survie dans les forêts humides de l'Afrique centrale. (...) La moyenne de la taille diminuera considérablement dans la population.

Enfin, un type de sélection naturelle bien plus rare est la *sélection disruptive* ou *divergente*, qui se produit lorsque les phénotypes extrêmes sont avantagés par rapport aux intermédiaires, dont la fréquence diminue. Dans l'exemple de la taille humaine, il est difficile d'imaginer des raisons pour lesquelles les individus de petite et de grande taille pourraient être avantagés par rapport à ceux de taille intermédiaire. Ce n'est pas le cas chez les épinoches. Pour la taille de ces poissons, on observe une sélection de ce type.

Sur la base des génotypes, on peut distinguer deux formes de sélection : lorsqu'un allèle est défavorisé, on parle de sélection *négative* ; si au contraire il est favorisé, de sélection *positive*. (...) Chez l'homme, on estime que 38 à 75% de toutes les nouvelles mutations altérant les acides aminés sont affectées par une sélection négative modérée ou forte.

Au sein des populations humaines, la *sélection locale* (...) reste le régime le plus étudié. (...) Ces études convergent vers l'idée que les pressions de sélection liées à l'adaptation de l'homme à son milieu changeant se traduisent en mutations avantageuses spécifiques à une population ou à une région géographique. A leur tour, ces mutations influencent des phénotypes variables chez l'homme, tels que la taille, la pigmentation de la peau, la réponse immunitaire, la tolérance au lactose, le métabolisme des acides gras ou les niveaux d'hémoglobine circulant dans le sang.

Il y a un cas emblématique de sélection positive chez l'homme, souvent évoqué : celui du gène de la lactase (LCT), responsable de la tolérance au lactose chez l'adulte. Chez la plupart des humains, la capacité à digérer le lactose, présente à des niveaux élevés dans le lait, diminue rapidement après le sevrage. (...) Une forte corrélation existe entre la capacité à digérer le lait et le mode de vie des populations : les populations dont le mode de vie est fondé sur l'agriculture et l'élevage tendent à présenter ce phénotype de tolérance au lactose. On peut ainsi identifier les populations d'Europe du Nord et, dans une moindre mesure, celles de l'Europe centrale et méridionale, celles du Moyen-Orient, de l'Afrique de l'Est et de l'Asie centrale et du Sud.

Ainsi, les innovations culturelles – comme l'invention de l'élevage et l'utilisation de ses produits – créent des « opportunités » adaptatives qui se traduisent génétiquement et contribuent à façonner biologiquement l'espèce au cours de son histoire évolutive.

La variation de la pigmentation de la peau est l'un des exemples les plus frappants de diversité phénotypique humaine. A la différence de celle d'autres primates, la peau humaine n'est pas couverte d'une épaisse couche de poils et est en contact direct avec l'environnement. L'exposition aux rayonnements du soleil est ainsi le moteur principal de

l'évolution de la pigmentation chez l'homme, avec de fortes pressions de sélection favorisant une pigmentation plus foncée aux latitudes basses, en raison de la protection évidente contre les photo-dommages (par exemple les mélanomes), et surtout pour éviter la photo-dégradation du folate, un métabolite essentiel au développement du tube neural embryonnaire et à la spermatogenèse. En revanche, la sélection a favorisé une pigmentation plus claire aux latitudes élevées, afin de maintenir la production de la vitamine D, synthétisée dans la peau sous l'effet des rayons ultraviolets, dans les régions où les niveaux d'irradiation UV sont faibles.

Au cours de la dernière décennie, plusieurs gènes associés à la variation de la couleur de la peau ont été identifiés, dont certains présentent des signatures de sélection positive. (...) Un variant génétique associé à une peau plus claire a probablement atteint son point de fixation chez les Européens à une période relativement récente, au cours des quatre mille dernières années.

En revanche, le rôle de la sélection naturelle dans l'évolution de la pigmentation des cheveux et des yeux, dont les bases génétiques sont également de plus en plus connues, semble avoir été négligeable. D'autres facteurs ont probablement joué un rôle prépondérant dans la distribution actuelle de ces phénotypes, tels que des événements démographiques spécifiques ou la dérive génétique.

La sélection sexuelle peut également jouer un rôle dans l'évolution des phénotypes humains. Elle se définit par une compétition « sexe-dépendante » associée au choix du partenaire qui privilégie certaines caractéristiques physiques ou morphologiques, comme la pigmentation des cheveux ou des yeux.

Eloignons-nous de l'Europe pour observer un exemple d'adaptation à un environnement vraiment hostile : la vie en haute altitude. A 4000 mètres d'altitude, la quantité d'oxygène présente dans l'air est réduite de 40% par rapport au niveau de la mer. Or près de 25 millions de personnes vivent à une altitude supérieure à 3000 mètres : elles sont soumises en permanence à des conditions d'extrême hypoxie, c'est-à-dire à un apport insuffisant en oxygène par rapport aux besoins de l'organisme.

On dénombre au moins trois populations habitant en haute altitude pour lesquelles il existe des preuves d'une adaptation génétique à l'hypoxie : les Tibétains de l'Himalaya, les Quechuas et les Aymaras des Andes, et les Amharas des monts Simien des plateaux d'Ethiopie. (...) Un gène a été identifié, EPAS1, qui présente plusieurs mutations à une fréquence de 85% chez les Tibétains et seulement de 5% chez les Han, les deux populations étant par ailleurs très proches pour le reste du génome. Ce gène code une protéine qui fait partie des facteurs de transcription induits par l'hypoxie (ou HIF, pour *hypoxia inducible factors* en anglais), ces derniers régulant la réponse cellulaire à l'hypoxie. Les HIF induisent une sécrétion accrue d'érythropoïétine, qui favorise la production de globules rouges, augmentant ainsi la concentration de l'hémoglobine et donc de l'oxygène dans le sang. Un point notable : la mutation impliquée dans l'adaptation génétique à l'hypoxie chez les Tibétains se retrouve également dans le génome de l'homme de Denisova. Cela suggère que le variant bénéfique est apparu chez ces derniers et a été ensuite transmis aux humains modernes par métissage. (...) D'autres gènes candidats à l'implication dans la réponse à

l'hypoxie ont été identifiés dans des populations habitant les Andes ou les plateaux éthiopiens.

Il reste un type de sélection naturelle dont je n'ai pas encore parlé : la sélection balancée, qui maintient la diversité au sein d'une population ou d'une espèce grâce à plusieurs mécanismes. L'*avantage à l'hétérozygote* en fait partie : il renvoie à l'avantage des individus hétérozygotes, c'est-à-dire qui possèdent deux formes différentes du même gène, par rapport aux individus homozygotes qui présentent deux copies identiques du même gène. (...) La sélection balancée peut se manifester également sous la forme de *sélection fréquence-dépendante*, à savoir que la valeur sélective d'un phénotype dépend de sa fréquence par rapport à d'autres phénotypes dans la population.

Contrairement à d'autres formes de sélection, la sélection balancée peut maintenir la diversité fonctionnelle sur de longues périodes, voire des millions d'années si les conditions de sélection restent constantes et sont assez fortes pour éviter la perte des mutations due à la dérive génétique.

Partie 4 – Hommes et microbes

Comme tous les vivants, nous avons eu nos pathogènes causant les maladies infectieuses, et nous en avons régulièrement de nouveaux : il a fallu composer avec eux et le génome en porte la trace. (...) Nous savons désormais que les défenses immunitaires dont nous disposons aujourd'hui sont inséparables de l'histoire évolutive : c'est là qu'ont été inventées les solutions dont nous avons hérité.

Etres humains et microbes entretiennent une relation permanente et à double tranchant. Ils se complètent, pour ce qui est de la flore intestinale (ou microbiote), mais il arrive que des micro-organismes soient pathogènes, provoquant ainsi des maladies infectieuses. Tout comme les famines et les guerres ont continuellement fait peser sur les humains un lourd fardeau de mortalité, la menace des agents infectieux a eu une incidence capitale. Les pathogènes accompagnent l'homme depuis son apparition en Afrique il y a environ 200 000 à 300 000 ans.

Ces migrations et ces changements culturels ont ainsi exposé les populations humaines à de nouveaux agents pathogènes, en raison de l'augmentation de la densité des populations et du contact plus étroit avec des animaux vecteurs de maladies, y compris des animaux domestiques tels que les chiens, les porcins ou les volailles, ou des animaux qui cohabitent avec l'homme sédentaire, tels les rongeurs.

Au cours de l'histoire, les taux de mortalité par infection, et donc la pression sélective, sont restés extrêmement élevés jusqu'à la fin du 19^e siècle et au début du 20^e, période à laquelle les conditions d'hygiène se sont améliorées et les vaccins et les antibiotiques ont commencé à faire leur apparition. Rappelons qu'à la fin du 19^e siècle seuls 35% des Européens atteignaient l'âge de 40 ans. Ce chiffre suffit à donner une idée du lourd fardeau infectieux qui a pesé sur notre espèce tout au long de son histoire.

Louis Pasteur, le père de la théorie microbienne, a perdu trois de ses filles, victimes de ce qu'on appelait à l'époque la « fièvre ». Rétrospectivement, il est clair qu'elles sont mortes d'une maladie infectieuse. Pour être illustre, cette lignée n'en est pas moins représentative de la plupart des familles de l'époque : il n'était pas rare qu'au moins la moitié des membres d'une fratrie – garçons et filles confondus – meure d'une infection.

L'avènement de la théorie microbienne, qui affirme que de nombreuses maladies sont causées par des micro-organismes, permit un progrès fulgurant de la médecine et de l'hygiène et fut à l'origine d'une amélioration considérable des conditions de vie. C'est vers le milieu du 19^e siècle que Louis Pasteur, pionnier de la microbiologie, fournit des preuves empiriques soutenant cette théorie, dont il existait d'ailleurs depuis longtemps des précurseurs, mais à l'état d'intuitions ou d'hypothèses. (...) Curieusement, Darwin ne fait jamais d'allusion directe dans ses travaux aux maladies infectieuses comme facteur majeur de sélection naturelle. Pourtant, ses contemporains Louis Pasteur et Robert Koch découvraient au même moment que les microbes causaient des maladies fatales pour l'homme.

Depuis, un déluge d'études en génétique humaine a largement démontré que la variabilité génétique de l'hôte humain peut expliquer, au moins en partie, les différences que l'on observe entre les individus face à l'infection. (...) On ne sera donc pas surpris d'apprendre que (...) les gènes humains impliqués dans la réponse immunitaire et les relations hôte-pathogène sont la cible préférentielle de la sélection naturelle. (...) Les chercheurs ont constaté que les agents pathogènes restent les principaux moteurs de l'adaptation locales des populations. Ils ont en effet identifié 103 gènes dont la diversité génétique est fortement corrélée avec celle des pathogènes.

On sait depuis longtemps que le système HLA, qui sert au système immunitaire à distinguer le « soi » du « non-soi », joue également un rôle important dans le choix du partenaire chez de nombreuses espèces de vertébrés. L'explication de ce phénomène repose sur l'hypothèse qu'en s'accouplant avec un partenaire ayant des gènes HLA différents des siens on s'assure que la descendance héritera d'un répertoire immunitaire varié, ce qui permettra de mieux faire face aux infections.

L'étude de l'ADN d'individus anciens – les morts – peut nous renseigner sur l'évolution du système immunitaire à travers le temps. (...) L'adaptation de l'homme aux pathogènes rencontrés en Europe (...) se serait produite même avant l'éclaircissement de la peau chez les peuples européens.

Les chercheurs ont observé une réduction massive, d'environ 57% de la taille de la population des Premières Nations (Canada) suite au contact avec les Européens. (...) La réduction de fréquence des allèles avantageux dans la population moderne suggère que l'arrivée des Européens a entraîné des changements environnementaux qui ont rendu ces mêmes mutations délétères, et ainsi sujettes à une sélection négative chez les peuples autochtones d'aujourd'hui.

La tuberculose est considérée comme l'infection la plus meurtrière de notre ère, avec plus de 1 milliard de décès au cours des deux mille dernières années. Elle est toujours

responsable de plus de 1,5 million de décès par an. (...) Ce n'est qu'en 2018 que la première mutation fréquente dans la population et conférant une prédisposition à la tuberculose a été identifiée par l'équipe de Jean-Laurent Casanova (il s'agit d'une mutation faux-sens dans le gène TYK2). Elle est observée uniquement chez les populations d'origine européenne, à une fréquence qui varie entre 2 et 4% - ce qui correspond tout de même à des millions de personnes.

En recherchant la présence de la mutation chez plus de 1000 individus ayant vécu entre la période du mésolithique (il y a environ 9000 ans) et le Moyen Âge (les derniers 2000 ans), nous avons observé qu'elle apparaissait pour la première fois il y a 8000 ans en Anatolie pour atteindre ensuite une fréquence de presque 10% en Europe vers la fin de l'âge du bronze, il y a environ 3000 ans. A partir de l'âge du fer, sa fréquence diminue d'une façon étonnante jusqu'au 2 à 4% actuels.

Nous nous sommes alors posé la question suivante : cette diminution de la fréquence est-elle due à l'arrivée en Europe de la tuberculose, qui aurait ainsi « purgé » la mutation par sélection négative ? Ou est-elle simplement due à la dérive génétique, donc au hasard ? En utilisant des méthodes statistiques, nous avons pu montrer que cette diminution en fréquence est bel et bien le résultat de la sélection négative, qui aurait commencé il y a environ 2000 ans avec un coefficient de sélection parmi les forts du génome. (...) C'est une nouvelle illustration de l'intérêt d'étudier l'ADN ancien : il a permis ici de reconstruire le passé d'une épidémie meurtrière qu'il est évidemment utile de connaître mieux, car elle n'a pas disparu.

Nous avons vu plusieurs exemples de nouvelles mutations, qui confèrent un avantage à leurs porteurs et sont ainsi soumises aux effets de la sélection positive. Elles modifient souvent la fonction d'une protéine, la rendant plus bénéfique pour la survie humaine. Cependant, il arrive que le trait bénéfique ne soit pas dû à la modification de la fonction protéique, mais plutôt à la perte totale d'un gène. La perte d'un gène (...) a longtemps été considérée comme étant associée systématiquement à des conséquences phénotypiquement délétères. Mais elle peut s'avérer bénéfique dans certains cas et être ainsi soumise à la sélection positive : c'est l'hypothèse « moins, c'est plus » (en anglais *the less-is-more hypothesis*).

Dans le cas de l'immunité, lorsqu'un pathogène utilise des récepteurs immunitaires comme mécanisme d'entrée dans la cellule de l'hôte, certaines mutations qui inactivent ces récepteurs sont susceptibles de représenter un avantage sélectif pour l'hôte. (...) L'exemple du gène DARC (ou ACKR1), lié au paludisme, est aujourd'hui devenu un cas d'école, à l'appui de l'hypothèse « moins, c'est plus ». Le gène DARC code pour un corécepteur de *Plasmodium vivax* à la surface des érythrocytes, c'est-à-dire les globules rouges circulant dans le sang, qui sont les cellules cibles de ce parasite. Quand ce gène n'est pas exprimé, à cause d'une mutation dans son promoteur, son porteur bénéficie d'une protection presque complète contre l'infection par *P. vivax*. La mutation causale est baptisée « Duffy-nulle ». On ne la trouve pas dans les populations européennes et asiatiques, alors que sa fréquence est extrêmement élevée (supérieure à 50%) dans la plupart des populations africaines, arrivant quasiment à fixation (100%) en Afrique centrale. Cette distribution suggère que *P. vivax* a

exercé une pression sélective majeure et expliquerait l'absence -actuelle de paludisme à *P. vivax* en Afrique.

Les exemples où la perte d'un gène est bénéfique restent rares, puisque dans la plupart des cas les mutations causant la perte d'un gène sont éliminées par la sélection négative. Plus la fonction d'un gène est importante et universelle, moins l'organisme va tolérer les mutations qui causent sa perte ou modifient sa séquence, et plus forte sera l'action de la sélection négative.

Il existe un régime sélectif plus subtil, la sélection polygénique, dans lequel des changements de fréquence de mutations sur plusieurs gènes contribuent *ensemble* à l'adaptation.

Partie 5 – Métissage, culture et médecine

Il arrive que la génétique permette de retracer l'histoire des pratiques culturelles (l'adoption des vêtements, par exemple) et de répondre à des questions qui restaient énigmatiques pour les sciences humaines. Dans cette partie, nous nous intéressons à la manière dont le brassage génétique et culturel a façonné le destin des humains : gènes, langues, peuples et cultures sont inséparables. Et, à ce titre, il faut souligner que brassage et métissage ont été une ressource adaptative extraordinairement précieuse : notre diversité génétique, qui en est le résultat, est un trésor vital.

Une chose est sûre : ceux dont nous descendons sont ceux, parmi nos ancêtres, qui ont eu le bonheur de survivre aux grandes épidémies du passé, aux guerres ou aux conditions climatiques extrêmes, et sont parvenus à se reproduire et à nous transmettre les ressources génétiques qui les avaient si bien servis. Ce que nous sommes aujourd'hui est le fruit de cette résilience qui s'est inscrite dans nos gènes à travers l'action de la sélection naturelle.

Le génome de chacun de nous est une mosaïque composée à partir des génomes de tous nos ancêtres. Il constitue un livre de 3 milliards de lettres dans lequel on peut lire notre histoire. (...) Ces rencontres passées font de nous, de chacun de nous, quelles que soient nos origines géographiques, ethniques ou culturelles, des métis. Il n'y a pas de lignage « pur », toutes les revendications identitaires appuyées sur des héritages exclusifs du « sang » ou de la race ne sont que des fantasmes, au regard de la réalité génétique.

Le concept de race n'a pas lieu d'être d'un point de vue biologique chez les humains, et la « race » est pour l'essentiel une construction culturelle. Notre génome est en réalité une sorte de gigantesque puzzle auquel chacun de nos ancêtres, avec ses origines variées, apporte des pièces, et qui forme un tableau aux nuances si nombreuses qu'il est original et différent pour chaque être humain. C'est un fait : aucun de nous ne porte un génome d'origine ancestrale unique. (...) Quant aux Européens, comme nous l'avons vu en détail, leur génome révèle qu'ils sont issus d'un fort métissage entre chasseurs-cueilleurs mésolithiques de l'ouest de l'Europe, fermiers néolithiques de l'Anatolie et peuples pastoralistes des steppes de l'Asie centrale.

Dans l'espèce humaine, ce n'est que très récemment que nous avons commencé à étudier le rôle du métissage dans l'adaptation à l'environnement. (...) Grâce à leur métissage avec les Pygmées en Afrique centrale, les Bantous ont acquis une nouvelle forme du système HLA, contribuant à la mise en place d'une réponse immunitaire plus adaptée en cas d'infection. (...) deux études récentes ont également apporté un lien entre héritage africain et effet protecteur contre les atteintes sévères de dengue dans des populations métissées à Cuba et en Colombie.

L'étude de nos génomes montre sans équivoque, nous l'avons souligné, que la plupart des individus et des populations de la planète, sauf celles d'origine africaine, ne sont pas Sapiens à 100%. Ironiquement, les seuls groupes qui seraient Sapiens à 100%, car ils n'ont pas (ou ont peu) de matériel « archaïque » dans leurs génomes, sont ceux d'origine africaine : détail de poids qu'il faudrait rappeler aux défenseurs d'idéologies racistes comme les suprémacistes blancs !

Une (...) étude (...) montre que les protéines humaines interagissant avec les virus (...) sont enrichies en héritage néandertalien, en particulier celles qui interagissent avec les virus à ARN comme le virus de la grippe ou les virus de la famille des *coronaviridae* (dont fait partie le SARS-CoV-2 responsable du COVID-19 ! Ces études, dans leur ensemble, soulignent le potentiel adaptatif du métissage avec d'autres hominines comme les néandertaliens, et révèlent que ces derniers, déjà adaptés à leur environnement infectieux, ont facilité l'adaptation des premiers Européens aux pressions sélectives infligées par les maladies infectieuses d'origine virale.

L'héritage néandertalien que nous portons dans nos génomes, pour ceux d'entre nous qui sont d'origine européenne ou asiatique, est à double tranchant : d'une part, il a permis à nos ancêtres de mieux s'adapter au froid ou aux pathogènes, mais, d'autre part, suite aux changements d'environnements et de style de vie qui ont eu lieu dans les derniers 40 000 ans, ce même héritage peut également avoir des conséquences délétères pour notre santé, comme c'est le cas pour les maladies auto-immunes ou les allergies. Et c'est dans ce cadre qu'une étude parue dans *Nature* en 2020, menée par l'équipe de Svante Pääbo, a identifié un lien pour le moins surprenant : un morceau d'ADN hérité de Neandertal serait aujourd'hui un facteur aggravant du COVID-19 !

Le COVID-19, une maladie respiratoire aigüe causée par un nouveau coronavirus (SARS-CoV-2), est apparue en décembre 2019 dans la ville de Wuhan en Chine et s'est rapidement propagé dans le monde entier. Les infections et les décès se sont multipliés : on comptait presque 4 millions de morts dans le monde après un an et demi de pandémie. Depuis le début, il est clairement apparu que l'âge avancé, le fait d'être un homme et d'autres facteurs de comorbidité tels que le poids, le diabète ou l'hypertension augmentent le risque de contracter une forme sévère de COVID-19. Cependant, la forte variabilité interindividuelle de la réponse à l'infection, même au sein du même groupe d'âge et en particulier chez les personnes âgées, suggère fortement un rôle clé des facteurs génétiques de l'hôte en réponse à l'infection par le SARS-CoV-2. En effet, comment expliquer qu'au sein d'un groupe d'individus développent des formes relativement bénignes de la maladie tandis

que d'autres développent des formes graves de COVID-19 conduisant au décès pour certains d'entre eux ?

Très vite, plusieurs études ont été lancées (...). Les premiers résultats provenant de la génétique sont venus de l'équipe franco-américaine de Jean-Laurent Casanova et de Laurent Abel. En étudiant des patients atteints des formes graves de la maladie, ils ont mis en évidence qu'environ 20% des formes sévères de COVID-19 résultent d'anomalies génétiques ou immunologiques qui altèrent la production de certaines protéines jouant un rôle majeur dans la réponse antivirale (les IFN de type I).

Depuis cette première découverte, un nombre toujours croissant d'études s'est intéressé à la génétique de la sévérité du COVID-19, et plusieurs gènes ou régions génomiques ont été identifiées comme facteurs de risque. C'est notamment le cas d'une région dans le chromosome 3 contenant 6 gènes, le système des groupes sanguins ABO, les gènes codant des protéines antivirales OAS1-OAS2-OAS3 ou le gène TYK2, ce dernier notamment connu pour être associé à la fameuse « tempête cytokines », c'est-à-dire une réaction immunitaire excessive (hyperinflammatoire) pouvant causer la mort.

Il est intéressant de noter qu'il existe également des différences entre populations humaines quant à la vulnérabilité à l'infection par le SARS-CoV-2 et à la sévérité de la maladie elle-même. Une grande étude transethnique réalisée aux Etats-Unis a montré que le fait d'être d'origine latino-américaine ou afro-américaine est un facteur de risque. Par exemple, l'incidence d'hospitalisation pour les formes sévères de COVID-19 est très élevée pour les Afro-Américains par rapport aux individus d'origine européenne. Ce qu'il est important de souligner est que ce risque accru persiste même après ajustement par d'autres facteurs de risque, comme le statut socioéconomique, l'âge, le sexe, l'obésité, le diabète de type 2 ou l'hypertension, ce qui suggère que des facteurs génétiques propres à cette population ont une incidence sur la sévérité du COVID-19.

Peut-on penser que l'absence de ce facteur de risque aggravant le COVID-19 pourrait expliquer la très faible mortalité observée, par rapport au nombre de cas, dans la plupart des pays de l'Asie de l'Est ? Les Asiatiques seraient-ils biologiquement mieux protégés ? Nous avons des éléments de réponse. (...) L'exposition accrue des populations asiatiques aux coronavirus par le passé suggère que celles-ci seraient plus « adaptées » pour répondre à ces infections, ce qui pourrait en partie expliquer la fréquence quasi nulle dans cette région du monde du facteur de risque du chromosome 3. Celui-ci aurait été « purgé » de la population par la sélection naturelle.

Nous savons aujourd'hui que certains traits culturels propres à notre espèce, tels que la langue, la religion ou l'organisation sociale – par exemple, le système des castes en Inde -, limitent les échanges génétiques entre populations et accentuent ainsi leurs différences génétiques. (...) Historiquement, il apparaît que les gens qui parlaient la même langue avaient bien plus de chances de se marier et d'avoir des enfants que ceux qui parlaient des langues différentes. C'est ce qui ressort des travaux de Cavalli-Sforza, dans les années 1990.

Les *règles d'alliance* peuvent aussi déterminer l'organisation sociale des populations et influencer ainsi leur diversité génétique. Il y a des sociétés monogames : elles sont environ

17%. D'autres pratiquent différentes formes de polygynie – c'est-à-dire le fait qu'un homme puisse avoir plusieurs femmes : elles représentent entre 30 et 80% des populations. Quant aux sociétés qui pratiquent la polyandrie, où une femme épouse plusieurs hommes, elles sont très rares : moins de 1%. Par exemple, dans une société où la polygynie est généralisée, les enfants présenteront plus de ressemblances au niveau des chromosomes Y qu'au niveau de l'ADN mitochondrial. Imaginons qu'un homme se marie avec dix femmes et qu'avec chacune d'elles il ait cinq enfants. Imaginons ainsi que ces cinquante enfants soient des hommes. Dans ce cas, ils vont tous partager le même chromosome Y hérité du père, tandis qu'ils auront dix versions différentes de l'ADN mitochondrial, héritées des dix mères.

D'autres paramètres de l'organisation sociale peuvent également influencer la diversité génétique liée au sexe. C'est le cas par exemple des *règles de filiation*. La filiation est la transmission de la parenté lorsqu'une personne descend d'une autre, elle définit « à qui on appartient », pour ainsi dire. Les règles de filiation définissent, par exemple, la transmission du nom de famille, comme c'est le cas dans la plupart des sociétés occidentales.

Il y a trois grands types de filiation : la filiation *patrilinéaire*, pour laquelle c'est le père qui transmet la parenté (45% des sociétés), la filiation *matrilinéaire* (12%), où c'est la mère qui transmet la parenté, et la filiation *cognatique* (39%), où les deux parents transmettent la parenté. Dans la plupart des sociétés occidentales, comme en Europe, c'est la filiation de type cognatique qui prédomine, puisque nous « appartenons » aussi bien à la famille de notre père qu'à celle de notre mère.

Une étude menée en 2004 par Raphaëlle Chaix s'est intéressée au rôle des filiations en se focalisant sur un groupe de populations de l'Asie centrale. Ces sociétés « traditionnelles » sont organisées en groupes de filiation de type patrilinéaire. Un individu appartient à un lignage, les lignages sont regroupés en clans, et les clans, en tribus. D'après la tradition orale, les membres d'un même groupe de filiation descendent d'un ancêtre commun en ligne paternelle. La question posée par les chercheurs est la suivante : des groupes de filiation correspondent-ils à des entités biologiques ou s'agit-il uniquement d'une construction sociale ? Dans l'hypothèse d'une concordance entre groupe social et biologique, deux individus appartenant au même groupe social (lignage, clan et tribu) devraient se ressembler davantage, génétiquement, que deux individus pris au hasard dans la population ?

Les résultats de cette étude (...) démontrent ainsi que les lignages et les clans correspondent à de véritables entités génétiques, alors que les tribus résultent d'un regroupement social, et non biologique, de clans d'origines diverses. L'ancêtre commun d'une tribu correspondrait plus à un ancêtre mythique qu'à un ancêtre biologique, dont la fonction sociale pourrait être de renforcer la cohésion du groupe.

On sait que les pratiques culturelles affectent la diversité génétique : avec un peu d'astuce, il devient alors possible, à rebours, d'utiliser cette même diversité génétique pour repérer et identifier certaines pratiques culturelles à partir des traces qu'elles ont laissées dans le génome au cours de l'évolution humaine. En voici un exemple que j'ai choisi pour son originalité. Il s'agit d'une étude concernant l'apparition des tout premiers vêtements

chez l'homme : elle cherche à dater le moment où l'homme a commencé à s'habiller. (...) le pou de tête vit et se nourrit exclusivement du cuir chevelu, alors que le pou du corps se nourrit du corps mais vit dans les vêtements. L'équipe de Stoneking a eu l'intuition que cette différenciation écologique est probablement apparue lorsque les humains ont adopté l'utilisation fréquente de vêtements, un événement pour lequel il n'y a pas de preuves archéologiques directes. En comparant la diversité génétique des poux de tête et de ceux du corps, les chercheurs ont daté leur divergence à il y a au moins 100 000 ans en Afrique.

C'est donc un fait devenu mesurable : les facteurs culturels ont un effet sur la distribution de la diversité génétique. (...) L'équipe de Jenny Tung, de l'Université Duke en Californie du Nord, s'est intéressée à l'influence du rang social sur la réponse immunitaire, en utilisant comme modèle d'étude les femelles macaques rhésus, qui vivent dans des groupes très hiérarchisés, avec des statuts sociaux bien définis. Ces travaux ont donné lieu à l'une des plus belles études de la dernière décennie. Leur publication dans la revue *Science* en 2016 montrait que le rang social a un impact direct sur plusieurs phénotypes immunitaires, comme les proportions de différents types cellulaires dans le sang, la réponse immunitaire déclenchée par l'exposition des cellules au lipopolysaccharide (ou LPS, un composant essentiel de la paroi bactérienne qui mime les fonctions bactériennes) et même les voies de signalisation qui sont utilisées suite à l'infection. Fait particulièrement notable, on observe une réponse plus forte et beaucoup plus inflammatoire chez les femelles de rang inférieur, tandis que les femelles de rang supérieur produisent une forte réponse antivirale.

Toutefois, les mécanismes sous-jacents de ces changements de réponse immunitaire selon le rang social restent encore incertains. (...) Chez l'homme, les conditions environnementales de la petite enfance, de type nutritionnel, microbien ou psychosocial, semblent affecter un autre marqueur épigénétique à l'âge adulte, la méthylation de l'ADN, qui modifie à son tour la réponse immunitaire.

La méthylation de l'ADN, c'est-à-dire l'ajout des groupes méthyle à la molécule d'ADN, est sans doute la composante la mieux comprise de la machinerie épigénétique. Elle peut être altérée par des facteurs environnementaux tels que l'exposition au soleil, le tabagisme, la nutrition, le stress ou l'exposition aux agents infectieux.

Certaines études en génétique des populations ont abouti à une observation surprenante et apparemment contre-intuitive : les gènes dont la diversité est corrélée avec la présence de pathogènes sont également enrichis en gènes associés aux maladies-auto-immunes, telles que la maladie cœliaque, la colite ulcéreuse, le diabète de type 1, la maladie de Crohn ou la sclérose en plaques. Comment la sélection positive a-t-elle pu cibler des mutations ne conférant pas de protection contre les maladies, comme on s'y attendrait, mais augmentant au contraire le risque de les développer ? La réponse à cette question se trouve dans la nature même de ces maladies : il s'agit surtout de maladies auto-immunes et non pas de maladies infectieuses.

Après un changement environnemental, certaines mutations qui étaient avantageuses par le passé en permettant de combattre l'infection seraient aujourd'hui responsables, dans les pays industrialisés où l'exposition aux infections est moindre, de la susceptibilité plus importante aux maladies auto-immunes, inflammatoires ou allergiques.

(...) Plus généralement, la fréquence des variants associés à plusieurs maladies auto-immunes présente une forte différenciation entre populations humaines, étayant davantage le lien entre adaptation passée et risque actuel de maladie. (...) De tels compromis ou inadéquations évolutives auraient pu également affecter l'incidence actuelle de certaines maladies métaboliques, dont le diabète de type 2, l'obésité ou la goutte.

Deux études du projet *Milieu Intérieur* me semblent importantes pour mieux appréhender les facteurs contribuant à la diversité de notre réponse immunitaire. (...) En corrélant ces mesures immunitaires aux 140 variables que nous avons obtenues pour chaque individu (âge, sexe, état nutritionnel, poids, taille, passé vaccinal, variables associées au mode de vie, etc.), nous avons observé que seules 5 de ces variables sur les 140 ont un véritable impact sur la variabilité des cellules immunitaires dans le sang : la génétique de l'hôte, le sexe, l'âge, l'infection chronique par le cytomégalovirus (CMV) et le tabagisme.

Ainsi, la quantification des incidences relatives aux facteurs héritables et non héritables – âge, sexe, régime nutritionnel, infections virales chroniques ou même statut social – sur la variation des phénotypes immunitaires est la clé pour connaître les paramètres qui contribuent à transformer une réponse immunitaire « saine » en réponse pathologique.

Epilogue

Notre système immunitaire est le résultat d'au moins 60 000 ans de métissages : des variants immunitaires bénéfiques ont parfois été acquis par croisement avec des humains archaïques, puis ont continué à être assimilés par métissage entre différentes populations d'humains modernes. (...) Parfois ce qui a été bénéfique dans le passé ne l'est pas nécessairement aujourd'hui, et ne le sera pas demain, car les modes de vie des populations humaines changent, ainsi que leurs environnements. Le cas de la région du chromosome 3 héritée des néandertaliens et associée aujourd'hui à un risque accru d'hospitalisation par le COVID-19 en est un bon exemple.

En 2009, une mutation dans un interféron de type III a été associée à une élimination spontanée du virus de l'hépatite C et à une meilleure réponse au traitement thérapeutique. mais la mutation en question présente des fréquences très variables selon les populations humaines : les plus élevées sont en Asie, les plus faibles, en Afrique. Ce constat permet de mieux distinguer les populations à risque et celles où le traitement serait le plus efficace.

Hélas, des cas si simples sont rares, car bien d'autres facteurs entrent en jeu quand il s'agit de prédire le risque de développer une maladie ou la réponse à un traitement donné. (...) Des dizaines, voire des centaines variantes peuvent expliquer le phénotype, comme dans le cas de la taille ou de la plupart des cancers. (...) De surcroît, la génétique n'est pas le seul facteur expliquant la variabilité phénotypique. D'autres paramètres, tels que le sexe, l'âge, les comorbidités ou d'autres variables démographiques ou liées au mode de vie, s'ajoutent aux facteurs génétiques.

Avec les changements de mode de vie, avec l'exploitation de l'environnement pour la production de nourriture et l'accès à la médecine moderne, la sélection naturelle est-elle toujours active dans notre espèce ? La réponse est oui. Elle prend certes des formes différentes, mais elle est toujours active.

L'arrivée des traitements anti-infectieux ou des techniques de reproduction assistée a certes modifié la nature et l'intensité de la sélection naturelle, permettant à des millions de personnes de vivre plus longtemps. (...) Les conséquences de cette situation sur la variabilité du génome ne seront visibles que dans quelques milliers d'années. En revanche, pour les microbes, qui sont à évolution rapide, les traitements anti-infectieux ont d'ores et déjà conduit à des phénomènes d'adaptation : on entend souvent parler de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries – une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale aujourd'hui.

Tandis que par le passé la sélection a principalement agi sur la mortalité, il semblerait qu'aujourd'hui elle opère plutôt sur la reproduction. Plus de 186 millions de personnes souffrent d'infertilité dans le monde : entre 8 et 12% des couples en âge de procréer sont touchés par cette difficulté. Parmi les facteurs impliqués dans une baisse de la fertilité masculine, par exemple, citons l'obésité, la tabagisme, l'alcool et l'exposition aux perturbateurs endocriniens. Plus frappant encore : au cours des quarante dernières années, le nombre de spermatozoïdes par millilitre s'est réduit de plus de moitié. Mis à part l'influence des facteurs environnementaux, professionnels et ceux liés au mode de vie, l'infertilité et la sous-fertilité chez l'homme peuvent avoir des bases génétiques, notamment liées au chromosome Y.

Homo sapiens n'a pas fini d'évoluer... « Diversité, c'est ma devise », disait Jean de La Fontaine. C'est aussi la diversité, et elle seule, en fait, qui est le moteur de l'évolution et le fondement de l'adaptation de l'homme aux changements environnementaux.

Dans ce livre, j'espère avoir montré deux choses. La première : que l'étude de la diversité de nos génomes permet de répondre à des questions capitales en anthropologie, en biologie de l'évolution, en histoire mais aussi, et c'est important pour l'avenir, en santé humaine. La seconde : que, sans diversité, sans différence, il n'y a pas d'évolution ni de progrès, et cela dans tous les sens du terme.