

Santé, médecine
et sciences
de l'évolution



Frédéric **Thomas**
Michel **Raymond**

› SANTÉ, MÉDECINE
ET SCIENCES
DE L'ÉVOLUTION :
UNE INTRODUCTION



de boeck  solal

› SANTÉ, MÉDECINE ET SCIENCES DE L'ÉVOLUTION : UNE INTRODUCTION

Frédéric **Thomas**
Michel **Raymond**

**Santé, médecine
et sciences
de l'évolution**



› **SANTÉ, MÉDECINE
ET SCIENCES
DE L'ÉVOLUTION :
UNE INTRODUCTION**

Frédéric **Thomas**
Michel **Raymond**

de boeck  solal

De Boeck-Solal
De Boeck Diffusion
47, rue d'Enghien
75010 Paris

Tél. : 01.72.36.41.60
info@deboeck.com

**Pour toute information sur notre fonds et les nouveautés dans
votre domaine de spécialisation, consultez notre site web :**

www.deboeck.fr

© De Boeck Supérieur SA
Rue des Minimes, 39
B-1000 Bruxelles

Conception graphique couverture et maquette intérieure : Baptiste Manchon

Tous droits réservés pour tous pays.

Il est interdit, sauf accord préalable et écrit de l'éditeur, de reproduire (notamment par photocopie) partiellement ou totalement le présent ouvrage, de le stocker dans une banque de données ou de le communiquer au public, sous quelque forme que ce soit.

Imprimé en Belgique

Dépôt légal :

Bibliothèque nationale, Paris : octobre 2013

ISBN : 978-2-35327-187-0

AVANT-PROPOS

Cette série s'adresse avant tout à tous ceux qui s'intéressent à la santé et à l'origine des maux qui affectent les êtres vivants depuis toujours. Y compris l'espèce humaine qui, au-delà de ses multiples spécificités, reste évidemment régie par les mêmes lois et contraintes que les autres organismes vivants. Cette série s'adresse donc aussi aux médecins, aux futurs médecins, et à tous ceux intéressés par la médecine, son histoire, ses changements et comment elle pourrait progresser encore sous l'impulsion de l'approche évolutionniste.

Comme pour tous les êtres vivants, notre corps est imparfait : les pannes diverses sont fréquentes, les attaques par les parasites semblent faciles, et il s'obstine à se dégrader irrémédiablement au fil du temps. Heureusement, la médecine est là pour suppléer à ces imperfections, et le progrès médical incessant nous promet bien-être permanent et longévité inespérée... Telle est la mythologie moderne à laquelle on se plaît à croire.

Mais quelle est l'origine de ces « imperfections » ? Le biologiste de l'évolution sait bien, par exemple, que la longévité n'est pas un trait autonome, pouvant être sélectionné sans que d'autres traits soient affectés. Si le but est d'augmenter la longévité – un crédo majeur de la médecine – il semble primordial de comprendre les liens avec les autres traits, et pourquoi il en est ainsi. Modifier un objet complexe sans en comprendre le sens, c'est jouer à l'apprenti sorcier. Des exemples plus ou moins dramatiques, l'histoire de la médecine en est jonchée. C'est là que l'interdisciplinarité a un rôle à jouer.

La théorie de l'évolution a permis d'apporter un éclairage unifié et vigoureux sur le monde vivant, et propose une méthode éprouvée pour le comprendre. La santé et l'espèce humaine ne se placent pas en dehors de cette approche scientifique. Il est de plus en plus envisagé que la plupart – peut-être même la totalité des problèmes de santé chez l'homme puissent bénéficier d'une approche évolutionniste. La médecine a une histoire, une préhistoire, et sans doute plus. Prend-elle ses origines dans l'automédication, commune chez les grands singes ? Quoi qu'il en soit, la médecine reste une pratique culturelle originale, dont l'objet est d'agir sur notre corps afin d'en prolonger la durée et d'assurer son bien-être. Mais ce corps a une histoire évolutive, et il est ainsi probable que la théorie de l'évolution puisse apporter ici un éclairage décisif.

Santé, médecine et sciences de l'évolution est une collection originale ayant pour vocation de proposer une vision plus écologique et évolutionniste de la santé et de la médecine. Il était temps que des sciences ayant évolué chacune de

leur côté commencent à se côtoyer. Cette collection qui démarre est le plus sûr moyen de donner à cette nouvelle impulsion interdisciplinaire une ampleur et un soutien sans précédent.

Ce premier tome est une introduction générale, servant de tremplin aux volumes qui suivront, chacun décrivant un domaine médical plus spécialisé, et dirigés par des spécialistes de chaque domaine.

PRÉFACE

L'étude des lois de l'évolution a moins de deux siècles. Que de chemin parcouru entre le transformisme de Lamarck et la modélisation mathématique des mutations et dérives génétiques. La pensée de Darwin reste au cœur de cette effervescence, au point que les termes de Darwinisme et d'évolutionnisme se confondent parfois. Pourtant, depuis la « sélection naturelle » et la découverte de la génétique, permettant d'établir une « théorie synthétique de l'évolution » dans les années 1940, les sciences de l'évolution ont véritablement explosé en une multitude de voies de recherche à la fin du xx^e siècle.

La découverte des mécanismes épigénétiques et de la plasticité phénotypique et neuronale ont radicalement modifié nos idées sur l'héritabilité. En comprenant que l'espèce n'était pas la seule unité de sélection, on s'émerveilla à découvrir que les gènes, l'individu, la parentèle, les protéines, les organes, les métabolismes, les phases d'histoire de vie, le sexe, les synapses, et même l'ADN mitochondrial, pouvaient exercer une pression sélective originale sur leurs voisins, et y être soumis à leur tour. Chacun d'eux étant à l'origine d'une nouvelle discipline, nous pouvons parler au pluriel de « Sciences de l'évolution » qui ont façonné une nouvelle forme de pensée, et littéralement « libéré » la recherche de ses vieux carcans, dans tous les secteurs de la biologie.

Il devient presque inutile de séparer les deux mots « évolution » et « biologie », réitérant le célèbre raccourci de Dobzhansky¹, en 1973 : « Rien n'a de sens en biologie, si ce n'est à la lumière de l'évolution. » Quant à nos hésitations sur la traduction française de « evolutionary biology » en « biologie évolutive » ou « biologie évolutionniste », il suffirait presque de dire biologie pour englober le tout...

Et la médecine dans tout cela ?

Curieusement, les sciences de l'évolution sont absentes de tout le cursus de formation du médecin. Quant à leurs apparitions dans quelques réflexions ou pratiques médicales, elles se comptent encore sur les doigts de la main. Comme s'il n'y avait plus de passerelle en bon état entre la biologie et la médecine.

Essayons d'expliquer comment un tel hiatus a pu se produire.

La première explication est d'ordre historique, donc structurel. Après des millénaires de spéculations anatomiques et humorales, le raisonnement ana-

1. Theodosius Dobzhansky (1900-1975), généticien ukrainien. Un des pères fondateurs de la théorie synthétique de l'évolution.

tomo-clinique a introduit la modernité médicale. Cette modernité s'est poursuivie avec la physiologie expérimentale de Bernard et Ludwig, les vaccins de Jenner et Pasteur, les premiers succès thérapeutiques comme l'insuline ou les antibiotiques, les progrès de l'anesthésie générale et de la chirurgie, tout cela sans qu'il ne soit jamais besoin de faire référence à la pensée de Darwin.

La deuxième explication est d'ordre culturel. Elle repose sur les conceptions prothétiques et martiales du soin qui se sont imposées au fil de grands succès médicaux.

En chirurgie, les prothèses de hanche, les greffes de rein ou de foie ; en médecine, le remplacement de l'insuline interne par une insuline externe ; tout cela obéit à la même logique prothétique.

La conception martiale vient du succès des antibiotiques. Même si les grandes épidémies avaient disparu avant l'arrivée des antibiotiques, leur succès a été tel sur les septicémies, la syphilis ou la tuberculose, qu'ils ont diffusé leur logique guerrière à toutes les spécialités. Cette « contamination » se reconnaît au préfixe « anti » attribué à beaucoup de classes pharmacologiques : antiallergiques, anti-diabétiques, antimétaboliques, anticoagulants, antiémétiques, antipyrétiques, etc. Toute « dérive » physiologique, réelle ou supposée, générant la recherche d'une « arme antidérive », en négligeant souvent l'analyse originelle du processus.

Malgré quelques exceptions, comme les vaccinations ou les thérapies comportementales, ces deux visions, prothétique d'une part, martiale de l'autre, sont très majoritaires dans le monde médical. Elles ont fini par façonner une image « d'organisme cybernétique », opposée à la réalité « d'organisme écosystème » que révèle chaque découverte de biologie évolutionniste.

La troisième explication est conjoncturelle, donc plus triviale. Elle est d'ordre social, économique et politique. On a toujours demandé à la médecine d'avoir des résultats sur la douleur, l'impotence fonctionnelle ou la menace de mort imminente. Reconnaissons qu'elle a connu quelques succès dans ces domaines dont la temporalité exclut la pensée évolutionniste. Ces succès ont assis un puissant pouvoir biomédical qui n'entend perdre la main sur aucun type de soin ou de pathologie, malgré le bouleversement récent et profond de la pathocénose : les maladies prises en compte aujourd'hui ne sont plus celles d'hier. L'examen approfondi de ces « nouvelles maladies », tumorales, auto-immunes, psychiatriques, métaboliques, dégénératives, devrait réintroduire une dimension tempo-

relle et écosystémique, plus proche de la vision évolutionniste que des conceptions prothétiques et martiales du soin.

Ce bouleversement de la pathocénose a coïncidé avec une volonté sociale et politique d'élimination de tout type de risque. La négation de la mort est l'aboutissement, biologiquement ubuesque, de ces politiques poussées à l'extrême! C'est aussi un marché inépuisable! Il est logique que l'entretien de l'illusion de l'immortalité soit confié à ceux qui ont connu les plus visibles succès contre les morts prématurées ou imminentes. Les médecins sont donc devenus, bon gré, mal gré, les prescripteurs captifs de ce nouveau marché, jusqu'à une confusion, de plus en plus difficile à analyser, entre leur intérêt personnel et leur mode de pensée. Il est donc peu probable que l'actuelle financiarisation de toute activité favorise une transition de la pensée médicale, comparable à la transition épidémiologique qui a conduit à la nouvelle pathocénose.

Enfin, les inévitables associations d'idées entre les mots «écologie» et «évolution» n'arrangent pas les choses. L'écologie, souvent considérée comme un frein à l'économie, pénètre avec difficulté les secteurs marchands. Celui de la santé, qui représente 11 % du PIB mondial, risque, paradoxalement, de résister plus longtemps que d'autres!

Enfin, le marché a tout intérêt à surenchérir dans le paradigme cybernétique, car il est plus rentable de considérer chacune des perpétuelles transformations d'un organisme comme une «anomalie» exigeant une correction immédiate, plutôt que comme le processus naturel de fonctionnement d'un écosystème en déséquilibre permanent.

Demandons-nous maintenant pourquoi et comment faire pénétrer la pensée évolutionniste dans le monde sanitaire. Un médecin ou chirurgien pragmatique pourrait arguer que la médecine n'a pas besoin de s'intéresser aux «ultimate causes» ou causes profondes des «aberrations» du monde vivant, car elle a déjà beaucoup à faire avec les «proximate causes» ou causes immédiates des maladies et des souffrances. Nous pourrions saluer le «bon sens» de ce praticien, mais il faudrait lui donner partiellement tort, car les pathologies actuelles offrent déjà plusieurs exemples où la pensée évolutionniste peut permettre des progrès sanitaires et éviter des excès médicaux.

Certes, les médecins n'ont pas besoin de savoir ce qu'est la pléiotropie antagoniste pour essayer de corriger, tant bien que mal, les désordres de la sénescence. Cependant, la lecture du chapitre 3, d'Alexandra Alvergne et Charlotte Faurie, leur sera très utile. Ils pourront éviter des excès tout en gagnant de la

sérénité, pour eux et leurs patients, en apprenant que l'évolution a déjà alloué à *Homo sapiens* de nombreuses ressources pour les réparations somatiques, en raison de sa courte et tardive période de reproduction !

Espérons vivement qu'une bonne compréhension du chapitre 4 de Jean Baptiste André permettra d'éviter de nouvelles catastrophes pharmacologiques de type Distilbène®, chez les femmes enceintes. La médecine ne devrait plus jamais tenter de prévenir les « fausses couches ». Dans un conflit d'allocation de ressources entre la mère et l'enfant, le choix évolutif de l'élimination du fœtus s'avère optimal pour les descendants ultérieurs de la lignée maternelle.

Bien comprendre le conflit « naturel » d'allocation de ressources autour du sucre, peut aussi éviter les surdiagnostics de diabète gestationnel. Et surtout éviter les surtraitements par insuline, la mère ayant déjà une hyperinsulinémie par insulino-résistance qui aggrave le risque d'hypoglycémie néonatale.

Plus audacieux encore, le chapitre 6, d'Elise Huchard et Alexandre Courtiol, nous montre que la « sélection sexuelle » peut ouvrir des perspectives en médecine de la reproduction. Les mécanismes de choix d'accouplement semblent favoriser les couples « génétiquement compatibles ».

Alain Froment nous livre ici un chapitre passionnant sur les adaptations de l'homme à son environnement. Quelques années plus tôt, un autre Alain Froment, nous avait offert une magnifique trilogie d'épistémologie médicale². Cette homonymie est un étonnant hasard, car l'épistémologie et l'évolution devraient se rejoindre naturellement au niveau du soin. Ni l'une, ni l'autre, ne sont enseignées aux étudiants en médecine. Espérons que ce premier ouvrage d'une collection attendue, parviendra à faire bouger les choses.

L'engouement récent pour notre microbiote intestinal, jusqu'alors négligé, est peut-être le premier exemple concret d'une percée de la pensée évolutionniste en médecine. On découvre l'intérêt de ce microbiote dans l'étiologie de plusieurs maladies auto-immunes, ainsi que dans l'obésité. La transplantation fécale, pour soigner les colites à *Clostridium Difficile*, issues de l'usage immodéré des antibiotiques, est une thérapeutique réellement novatrice. Des traitements basés sur la reconstitution partielle de notre biome parasitaire, perdu avec l'urbanisation, se

2. Alain Froment (1936-2000), cardiologue et épistémologiste français. « Maladie, donner un sens », « Médecine scientifique, médecine soignante », « Pour une rencontre soignante ». Éditions Les archives contemporaines, 2001.

révèlent efficaces dans certaines maladies auto-immunes, telles que la sclérose en plaques. On comprend aussi comment les césariennes favorisent l'obésité des enfants qui n'ont pas eu de contact avec le microbiote de la filière pelvi-génitale maternelle lors de leur naissance.

Située à la pointe de la recherche, la pensée évolutionniste en médecine n'a évidemment plus rien à voir avec les courants vitalistes passés. Cependant, Stephen Baghdiguiian, dans le résumé de l'Histoire qu'il nous propose ici, rappelle judicieusement l'une des thèses du « vitalisme montpelliérain » : « Chaque organe possède une existence sociale autonome coordonnée et protégée par une force vitale qui lui est propre, l'ensemble de l'organisme fonctionnant comme un système fédératif... ». Si l'on veut bien démystifier le terme de « force vitale », cette phrase préfigure une conception écosystémique de l'organisme en accord avec les découvertes de « régulations épi-génétiques », « d'auto-organisation » et « d'ordre par fluctuation » qui projettent la biologie bien au-delà de la génomique, et rendent encore plus obsolète le modèle cybernétique actuel de l'action médicale.

Remercions Michel Raymond, Frédéric Thomas et tous les collaborateurs de cet ouvrage qui tente d'initier les médecins (et leurs patients) à la pensée évolutionniste. Il ne s'agit pas de créer une discipline ou sous-discipline de médecine évolutionniste qui risquerait vite d'être marginalisée. Non, il faut rendre sa place à la biologie évolutionniste, dans l'enseignement médical, au même titre que l'anatomie, la physiologie ou l'embryologie. Il était encore inimaginable, il y a quelques décennies, de voir apparaître un paragraphe sur les causes génétiques ou encore sur les conséquences financières d'une maladie. Une question d'internat pourra-t-elle désormais se passer d'un paragraphe sur les aspects évolutionnistes d'une pathologie? Non, bien sûr... Surtout après la lecture de ce livre...

LUC PÉRINO
Médecin, écrivain, essayiste

Chapitre 1

UNE INTRODUCTION À LA SÉLECTION NATURELLE

Michel Raymond

Institut des Sciences de l'Évolution – Université Montpellier 2

Frédéric Thomas

*Institut de Recherche pour le Développement
Maladies Infectieuses et Vecteurs : Écologie, Génétique,
Évolution et Contrôle-UMR (IRD/CNRS/UM) – Montpellier*

I. Le fonctionnement de base

Charles Darwin (1809-1882) a révolutionné la biologie avec la notion d'évolution des espèces : loin d'être figées, les espèces vivantes évoluent sans cesse sous l'effet de la sélection naturelle et de quelques autres facteurs. C'est ce mécanisme de sélection qu'a élucidé Darwin – mécanisme qui présente l'énorme avantage d'expliquer bien des aspects du monde vivant, et d'être simple à comprendre.

1.1. Un exemple classique : le mélanisme industriel

La phalène du bouleau (*Biston betularia*) est un petit papillon gris qui se camoufle le jour en restant sur les troncs gris des arbres. Il apparaît de temps en temps, par mutation, quelques variants noirs, mais ceux-ci se font vite repérer par les oiseaux : ils ont une espérance de vie plus courte et se reproduisent donc moins. C'est pourquoi les papillons noirs restent très rares, car ils ont très peu de descendants (qui sont plutôt noirs), bien moins que les individus gris (qui ont des descendants plutôt gris).

Arrive la révolution industrielle au XIX^e siècle en Angleterre, et sa pollution qui noircit les troncs d'arbres : les papillons noirs sont bien camouflés, alors que les gris se font repérer par les oiseaux et se reproduisent moins. Les papillons noirs se reproduisant mieux, à chaque génération leur fréquence augmente, tandis que les gris, eux, se raréfient. Un siècle plus tard, la pollution ayant diminué, le phénomène s'inverse à nouveau. Le changement dans la population, ici un changement de couleur, s'est fait par sélection naturelle (Haldane 1924 ; Kettlewell 1956 ; 1964 ; Majerus 1998).

La sélection naturelle nécessite trois conditions. Tout d'abord de la variation, ici la couleur des ailes, noire ou grise. Ensuite cette variation doit pouvoir être transmise à la génération suivante. Dans cet exemple, la variation de couleur est due à une variation de l'ADN, qui est bien transmis d'une génération à l'autre (True 2003 ; van't Hof 2011). Enfin, il doit exister un lien entre le trait transmis et le nombre de descendants. Dans un environnement pollué, un papillon noir se reproduit davantage, en moyenne, qu'un papillon gris (Majerus 1998) : il y a bien reproduction différentielle suivant la couleur. Ces trois conditions, variation, transmission et reproduction différentielle permettent à la sélection naturelle d'opérer à chaque génération.

La transmission de la variation passe par l'ADN dans un grand nombre de cas. Cela concerne la plupart des variations de couleur, y compris chez l'homme pour la couleur de la peau ou des yeux. Mais il existe d'autres modes de transmission que l'ADN, par exemple la transmission culturelle. Dans de nombreuses sociétés des règles sociales existent pour prescrire le mode de transmission de l'héritage des parents aux enfants (Hrdy & Judge 1993) : le mode de transmission des richesses est inscrit dans la culture et le statut socio-économique est bien transmis culturellement. Les choses sont parfois plus complexes avec une transmission relevant des deux modes, génétique et culturel. C'est par exemple le cas du QI, comme le montre l'observation d'enfants issus d'insémination artificielle (le QI du père biologique ne peut alors se transmettre que génétiquement) (Capron & Duyme 1989), ou bien d'enfants adoptés par des familles de niveaux socio-économiques différents (Duyme *et al.*, 1999; McClearn *et al.*, 1997).

1.2. La vitesse de la sélection naturelle

La découverte des antibiotiques a constitué une véritable révolution dans le traitement des maladies provoquées par des bactéries, comme la tuberculose, la syphilis, la scarlatine, la peste ou le choléra. Mais l'usage massif d'antibiotiques a favorisé le développement de bactéries résistantes, lesquelles prolifèrent du fait de leur avantage dans un milieu toxique par rapport aux bactéries sensibles. Changer d'antibiotique ou en combiner plusieurs provoque également le développement de résistances multiples. Certaines bactéries, parmi les staphylocoques dorés par exemple, résistent à tous les antibiotiques utilisés par l'Homme (Cadilla *et al.*, 2011, Wang *et al.*, 2012). C'est pourquoi on retrouve les bactéries résistantes de préférence là où elles sont particulièrement avantagées : dans les hôpitaux.

Que s'est-il passé? Les populations de bactéries sont gigantesques. À chaque génération, de nouvelles mutations apparaissent qui, en général, diminuent la probabilité de reproduction : étant moins transmises, elles disparaissent. Or on sait maintenant que les gènes de résistance appartiennent à cette catégorie : en l'absence d'antibiotiques, ils sont peu à peu éliminés, car leur effet est de modifier légèrement le fonctionnement physiologique. En présence d'antibiotiques, en revanche, ce changement physiologique peut favoriser la protection contre l'antibiotique ou son élimination rapide. Quoi qu'il en soit, la bactérie a plus de chances de survivre, et de se reproduire. Le gène de résistance se transmet alors

davantage, et très vite, à toute la population. On observe ensuite la sélection de mutations compensatrices, qui diminuent ou suppriment les effets délétères de cette résistance, même en absence d'antibiotique (Singer *et al.*, 2006).

Le même phénomène s'est répété dans d'autres contextes. On emploie les insecticides pour combattre la plupart des insectes ravageurs de cultures, contre des parasites de l'homme ou d'animaux domestiques ou contre des vecteurs de maladies. En réaction à ces traitements souvent massifs se développent, de manière pratiquement systématique, des résistances aux produits utilisés. Il existe actuellement plusieurs centaines d'espèces d'insectes qui présentent, pour une grande part des individus, des résistances à au moins un insecticide, et le plus souvent à des insecticides de différentes familles (ayant des cibles moléculaires distinctes). Parmi ces espèces se trouvent par exemple les poux, la plupart des espèces de moustiques (vecteurs de malaria, dengue, encéphalites, chikungunya, fièvre jaune), la mouche domestique, la mouche de l'olive, le ver de farine, le doryphore, le puceron du pêcher, les puces, etc. (Georghiou 2001 ; McKenzie 1994). Même scénario pour les plantes résistantes aux herbicides et les champignons résistants aux fongicides (Antonovics *et al.*, 1971 ; Macnair 1987). Enfin, même au sein des tumeurs, on assiste à une sélection de cellules cancéreuses résistantes aux produits anticancéreux (Merlo *et al.*, 2006).

1.3. Sélection et équilibre : les cas de la latéralité manuelle

Les gauchers existent depuis longtemps dans la lignée humaine. On retrouve leurs traces dans le maniement des outils du Néolithique, dans les peintures paléolithiques qui ornent les grottes depuis 10 000 à 35 000 ans, ainsi que dans la fabrication des plus vieux outils en silex (Steele & Uomini 2005). L'usage systématique de la même main muscle davantage le bras correspondant et épais-sit les os : la latéralité manuelle peut se lire sur les squelettes bien conservés. On sait ainsi, avec toutes ces données, que les gauchers ont toujours été une minorité. La variation de latéralité est donc ancienne, et elle existe dans tous les groupes humains connus. En Occident, environ 10 % des hommes préfèrent utiliser leur main gauche pour lancer une pierre (Raymond & Pontier 2004). Cette variation est-elle transmissible ? Oui, partiellement : deux parents gauchers ont plus de chances d'avoir des enfants gauchers que deux parents droitiers (Llaurens *et al.*, 2009b). Mais pour que la sélection naturelle puisse opérer, il manque un dernier critère : être droitier ou gaucher est-il, oui ou non, lié à un avantage reproductif ?

Les gauchers seraient-ils avantagés dans les combats? En occident, ils constituent seulement 10 % de la population, mais 50 % des champions d'escrime: apparemment, manier l'épée de la main gauche permet de gagner plus souvent (Raymond *et al.*, 1996). Si l'on se tourne vers d'autres activités sportives où s'opposent directement deux personnes, on observe le même résultat: il y a davantage de gauchers parmi les champions de tennis de table (30 %), de tennis (16 %) et de boxe (23 %). S'agissant en revanche d'un sport sans interaction directe avec un opposant, lancer de poids, natation ou gymnastique, le pourcentage de gauchers parmi les champions correspond à celui de la population générale. Les gauchers ne sont donc pas de meilleurs sportifs, juste de meilleurs combattants (Raymond *et al.*, 1996; Grouios *et al.*, 2000; Brooks *et al.*, 2003; Hagemann 2009; Loffing & Hagemann 2012). Quelles sont les conséquences pour la reproduction? Un champion se reproduit-il davantage, en moyenne, qu'un non-champion? Les données disponibles ne permettent pas de répondre à cette question (mais voir Llaurens *et al.*, 2009a), d'autant qu'il faudrait tenir compte de tous les enfants engendrés (Faurie *et al.*, 2004). Le sport est un exemple de combat ritualisé. Qu'en est-il des vrais combats?

Dans les sociétés traditionnelles, on observe depuis toujours des guerres intestines entre tribus, des règlements de comptes, bagarres et autres échauffourées. Certaines régions sont plus violentes que d'autres, et les homicides particulièrement nombreux; or, c'est là que l'on rencontre le plus grand nombre de gauchers (Faurie & Raymond 2005). Inversement, ils se font rares dans les endroits les plus pacifiques. Il semble donc qu'il existe bien un avantage des gauchers dans les combats. Quel avantage exactement? Les gauchers étant moins nombreux que les droitiers, le droitier a rarement l'occasion de s'entraîner avec un gaucher, alors que le gaucher ne rencontre en général que des droitiers. Dans une rencontre avec un gaucher, le droitier se laisse donc aisément surprendre. Cet avantage de surprise ne peut opérer, bien sûr, que si les gauchers sont rares; et plus ils sont rares, plus l'avantage est important. De même, plus leur fréquence se rapproche de celle des droitiers, plus l'avantage devient négligeable: ainsi donc, l'avantage des gauchers dépend de leur propre fréquence (Billiard *et al.*, 2005). Et si les gauchers deviennent plus fréquents que les droitiers, ces derniers peuvent alors à leur tour surprendre les gauchers dans un combat ou un sport d'interaction. Ce type d'avantage, dépendant de la fréquence (ici, l'avantage diminue lorsque la fréquence augmente), conduit à un équilibre stable entre les deux types de latéralité, équilibre déjà observé depuis des milliers d'années. Dans les sociétés

occidentales modernes il est possible que les choses soient maintenant différentes, la fréquence des combats y étant fortement réduite (Faurie & Raymond 2013). Ce qu'il importe de comprendre est que la sélection naturelle ne conduit pas nécessairement à ce qu'un variant, ici droitier ou gaucher, l'emporte entièrement sur l'autre du fait du type de sélection faisant dépendre l'avantage de la fréquence.

II. La construction des organes complexes

À chaque génération, la sélection retient les individus qui ont les traits les plus performants, et lorsqu'elle s'exerce dans le même sens pendant de nombreuses générations, cela conduit peu à peu à une certaine optimisation. En observant le résultat final, on confond alors optimisation et conception *a priori*: certains organes, effectivement, sont parfois d'une grande complexité. Mais ces organes n'ont pas été optimisés d'un coup, il y a nécessairement eu des stades intermédiaires fonctionnels. Prenons un exemple.

2.1. L'évolution du radar des chauves-souris

Chez les mammifères, la capacité à utiliser l'écho des sons émis pour en recueillir une information sur l'environnement immédiat est courante. Ainsi, dans une grotte, à partir de l'écho, il est possible de percevoir s'il s'agit d'une petite ou d'une grande cavité. Difficile, pour un humain, d'avoir plus d'information à partir de cet écho, mais ce début de recueil d'information constitue indéniablement un protoradar. Avec un peu d'habitude, on peut dégrossir cette perception; il est bien connu que les aveugles peuvent dans une certaine mesure la perfectionner, ce qui leur procure une sorte de vision auditive (Schwitzgebel & Gordon 2000). Plusieurs mammifères insectivores émettent de petits sons pour la même raison (Tomasi 1979; Siemers *et al.*, 2009). Ainsi, le protoradar est courant chez les mammifères. Il suffit, pour le perfectionner vraiment, de trouver les conditions pour qu'un meilleur radar soit avantageux.

Les premières chauves-souris étaient des animaux diurnes et dépourvus de système d'écholocation (Simmons *et al.*, 2008). Il se peut que la compétition

avec d'autres insectivores diurnes les ait incitées à chercher plus de nourriture en chassant dans des conditions de moins en moins diurnes. Toutefois les grands groupes d'oiseaux insectivores n'étaient pas encore apparus lorsque se développent les chauves-souris. Il est plus probable que c'est, afin d'échapper à la prédation exercée par de nombreux oiseaux diurnes, que les chauves-souris se sont réfugiées dans la pénombre pour chercher leur nourriture (Rydell & Speakman 1995). Peu à peu, le radar à ultrasons se perfectionna, permettant aux individus porteurs d'une petite amélioration de mieux repérer une proie dans la nuit, donc de mieux se nourrir et se reproduire. De façon prévisible, les insectes ont développé des contre-mesures par sélection naturelle, par exemple en s'immobilisant lorsqu'ils détectaient des ultrasons, diminuant ainsi la probabilité de se faire capturer, ce qui a contribué au développement de sonars encore plus perfectionnés. Au bout d'environ cinquante millions d'années de perfectionnement, le sonar des chauves-souris présente la modulation de fréquence (comme notre radio FM), ainsi qu'un système élaboré pour éviter les interférences avec le sonar des congénères, une capacité à localiser précisément les cibles malgré leur déplacement rapide, et une grande finesse: il permet de *voir* un fil d'un dixième de millimètre à dix mètres de distance (Altringham 1996).

L'évolution des organes ou des fonctions complexes se fait toujours à partir de l'état précédent: un variant qui représente une amélioration à un moment donné est sélectionné, sans qu'il y ait de planification sur l'état le plus abouti à long terme. Cela conduit parfois à des situations qui ne sont pas optimales, et qui auraient pu être évitées s'il y avait eu une planification. La sélection naturelle agit à chaque génération sans se soucier du passé ou du futur, le résultat final manque parfois de logique.

2.2. Quelques bricolages de la sélection naturelle

Dans un œil idéal, la lumière est focalisée sur la rétine, membrane sur laquelle se projette l'image; de multiples récepteurs enregistrent l'image et envoient cette information vers le cerveau. Curieusement, dans l'œil des vertébrés, les récepteurs se trouvent du mauvais côté de la rétine, ce qui fait que la lumière doit d'abord traverser les diverses couches cellulaires de la rétine avant de toucher les récepteurs. De plus, le câblage des récepteurs, réuni en un gros nerf optique, doit nécessairement traverser la rétine pour aller rejoindre le cerveau: c'est la cause de notre tâche aveugle, située là où le nerf optique traverse la rétine.

Pourquoi une telle aberration de construction? Remarquons d'abord qu'il n'est pas possible, à partir de la structure de l'œil des vertébrés, d'inverser la position des récepteurs dans la rétine. Il faudrait de nombreuses étapes pour réaliser une telle inversion, et certaines correspondraient à une vision réduite qui ne serait pas avantageuse. Au début de la sélection de l'œil chez les vertébrés, il importait de mieux voir, et un couplage rétine-récepteur était une avancée certaine, le sens d'organisation étant un problème mineur à ce stade. Mais une fois cette proto-organisation établie, toutes les améliorations se sont faites sur cette base, diminuant d'autant les possibilités de revenir en arrière. D'ailleurs, pour les mollusques, chez qui l'œil a été sélectionné indépendamment, les récepteurs se trouvent du bon côté de la rétine. C'est ici sûrement le hasard qui a décidé de la bonne structure chez un groupe et de la mauvaise chez l'autre, car au moment où le couplage rétine-récepteur était sélectionné dans chacun des lignages, le sens spatial d'organisation n'avait probablement pas grande importance, étant donné le niveau encore approximatif de la vision à cette étape (mais toutefois supérieur à l'état précédent). C'est ainsi que l'on détecte les traces du mode de fonctionnement de la sélection naturelle: retenir le meilleur à un moment donné, sans se préoccuper de l'avenir.

Vous avez le hoquet? Vous avez peut-être avalé de travers, mais ce n'est pas tout: par une erreur grossière de l'évolution, un des nerfs crâniens se retrouve dans votre corps sans protection élémentaire, et son irritation est directement responsable de ce dérangement passager. Les nerfs qui doivent connecter les parties distantes du corps transitent normalement dans la moelle épinière, bien protégés par les vertèbres. Les nerfs crâniens, qui s'occupent des yeux, du nez, de la langue, du visage, etc., ne passent pas par la moelle épinière car leur lieu d'action est tout proche du cerveau. Mais, si au cours de l'évolution l'organe que le nerf crânien innerve se déplace peu à peu, alors ce nerf s'allonge de même. C'est ce qui est arrivé au nerf vague: innervant le cœur et l'estomac, situé près de la tête chez les poissons: il a dû s'allonger lorsque ces deux organes se sont positionnés de façon plus distale chez les descendants terrestres des poissons (Beaumont & Cassier 1978). Il aurait été logique de faire passer ce nerf dans la moelle épinière, étant donné son long trajet actuel dans le corps des mammifères. Mais il aurait fallu prévoir, ce que la sélection naturelle est incapable de faire.

2.3. Le cas de la sélection sexuelle

Chez de multiples espèces, telles que le cerf ou le paon, les mâles présentent des différences morphologiques marquées par rapport aux femelles. Ces dimorphismes sexuels sont souvent difficiles à expliquer car l'un des sexes, généralement le mâle, possède des caractères qui le rendent plus repérables pour les prédateurs. Darwin proposa le concept de sélection sexuelle, défini comme l'avantage reproductif de certains individus sur leurs congénères de même sexe. En d'autres termes, les caractères extravagants des mâles évoluent car la baisse de survie qu'ils occasionnent est compensée par un meilleur succès reproducteur (voir Cézilly & Allainé 2010 pour une synthèse). On distingue en général deux catégories de traits, en relation avec deux formes de sélection sexuelle: la sélection intrasexuelle et intersexuelle. La sélection intrasexuelle favorise une course aux armements entre mâles pour la mise en place de caractères impliqués dans les combats. Cette course s'arrête quand le coût de ces caractères (coûts énergétiques, plus forte probabilité de prédation ou d'infection) dépasse l'avantage qu'ils procurent en termes de reproduction. Parallèlement, certains caractères extravagants des mâles ont évolué dans le but de séduire les femelles (sélection intersexuelle), c'est par exemple le cas des longues plumes bleues et vertes portant des ocelles chez les paons mâles. Pour que la préférence des femelles évolue vis-à-vis de ces caractères, il faut, la plupart du temps, que des bénéfices directs (*e.g.* une bonne capacité à délivrer des soins parentaux) ou indirects (*e.g.* de bons gènes) y soient associés. La recherche des bénéfices exacts obtenus par les femelles qui préfèrent les mâles avec des ornements développés demeurent un thème de recherche important en biologie évolutive.

Les organes ou les fonctions complexes s'expliquent simplement par la sélection naturelle lorsque de grandes échelles de temps sont considérées. Plusieurs étapes sont nécessaires, et chacune doit présenter un avantage sur la précédente. Cette condition est souvent remplie: un myope ou un daltonien sont mieux équipés qu'un aveugle. Tous les organes complexes possèdent des stades intermédiaires dont les performances sont supérieures à celles des stades précédents: il est alors facile de trouver le chemin, construit par la sélection naturelle, qui fait passer de l'organe rudimentaire vers un stade plus complexe et plus performant. L'impression de plan de construction à long terme qui semble apparaître dans la complexité de certains organes n'est qu'une illusion: à chaque étape, la sélection naturelle exerce un tri sans but précis. C'est la sélection s'exerçant dans une

même direction sur de nombreuses générations qui conduit à des organes complexes, comme l'œil humain ou le sonar des dauphins.

III. Les limites de la sélection naturelle

Un certain nombre de facteurs limitent plus ou moins fortement la sélection naturelle. Les principaux sont détaillés ci-dessous.

3.1. Conflits d'intérêts entre espèces

Lorsque deux espèces sont en interaction étroite, on observe souvent des traits qui semblent paradoxaux. En fait, la sélection naturelle favorisant la reproduction chez tous les êtres vivants, lorsque la reproduction de l'une affecte négativement celle de l'autre, il ne peut y avoir un optimum pour les deux simultanément. Ainsi, certaines espèces parasites modifient le comportement de leur hôte à leur propre avantage (Thomas *et al.*, 2005 ; Lefèvre *et al.*, 2009b). Le comportement de cet hôte semble alors aberrant, et s'explique par une sélection moins forte pour résister à la manipulation parasitaire, par rapport à la sélection pour une meilleure reproduction du parasite.

Ainsi s'expliquent certains comportements paradoxaux, par manipulation égoïste d'un parasite interne : un grillon qui cherche à se noyer, car manipulé par un ver nématomorphe arrivé à maturité et devant quitter son hôte directement dans l'eau afin de s'y reproduire (Thomas *et al.*, 2002) ; une fourmi qui grimpe tout en haut d'un brin d'herbe et s'y accroche toute la nuit, car la petite douve du foie qui la parasite doit maintenant passer dans un mouton pour boucler son cycle de vie (Moore 2002) ; un gammare (sorte de crevette d'eau saumâtre) qui se met à nager en surface en tournant en rond dès qu'un oiseau barbote dans l'eau, car le ver trématode qui le parasite cherche à passer dans un oiseau pour se reproduire (Helluy 1984) ; une fourmi qui agite de manière obsessionnelle son curieux abdomen rougi : elle est parasitée par un ver nématode lequel, tout en la faisant ressembler à un fruit mûr, diminue son agressivité naturelle et accroît ainsi ses propres chances d'entrer dans le corps de son hôte final, un oiseau frugivore (Yanoviak *et al.*, 2008) ; une palourde, enfin, qui ne s'enfouit plus à marée basse car parasitée par un ver trématode qui s'efforce de passer à l'intérieur de son hôte

final, un oiseau mangeur de mollusques, l'huitrier-pie par exemple (Thomas & Poulin 1998). Sans oublier le cas de la rage : un chien ayant contracté le virus de la rage salive, sa capacité à déglutir diminue, et il développe une forte agressivité, ces comportements étant tous dus aux « manipulations » organisées par le virus afin d'assurer sa propre transmission (Lefèvre *et al.*, 2009a). Le virus, en effet, sera inmanquablement injecté, par morsure, dans le système circulatoire d'un autre hôte. C'est ainsi qu'il se transmet et survit. À chaque génération, les virus les plus doués dans la manipulation du comportement de leur hôte sont avantagés par sélection naturelle.

Dans le monde vivant, pour comprendre une forte fréquence de comportements paradoxaux, de mortalité embryonnaire et de croisements stériles, on doit se demander à qui profite le crime.

3.2. Conflits d'intérêts entre individus

Lorsqu'un lion prend le contrôle d'une troupe, il commence par éliminer les lionceaux encore allaités par la mère. Ce sevrage abrupt la fait revenir plus rapidement en œstrus, afin de pouvoir concevoir et élever les descendants de ce nouveau mâle dominant. Aucun mécanisme, ici, de conservation de l'espèce, il s'agit d'une sélection individuelle. Si elle tend à augmenter le nombre de ses propres descendants, l'élimination de la portée précédente est aisément sélectionnée. Aucun lion n'a le souci d'assurer la survie de son espèce, chacun cherche avant tout à prendre le contrôle d'un groupe de femelles afin de se reproduire, puis à s'assurer des alliances afin de le garder et de se protéger contre les autres prétendants. Telles sont les causes de ces infanticides assez répandus chez les mammifères et autres animaux, avec variantes propres à chaque espèce, chez le babouin, le chimpanzé, le langur gris et le lycaon, des rongeurs et des oiseaux (Hrdy 1979; Hausfater & Hrdy 1984; van Schaik & Janson 2000).

Chez les suricates, qui vivent en petites colonies dans les zones désertiques de l'Afrique du sud, tous les adultes du groupe participent aux tours de garde pour surveiller les prédateurs, et tous contribuent au nourrissage des jeunes. Une seule femelle, cependant, assume l'essentiel de la reproduction. Or, les autres femelles ne sont pas stériles : pourquoi donc s'abstiennent-elles ? Quel intérêt ont-elles à éviter la reproduction ? Apparemment aucun. Simplement, la vieille et grosse femelle impose sa volonté et les domine, selon une stratégie purement individuelle : tout faire afin de se reproduire davantage que ses congénères, jusqu'au

point de supprimer complètement leur possibilité de se reproduire. Ou presque, car elle ne peut surveiller constamment tout le monde ; environ 20 % de la reproduction échappe ainsi à son contrôle (Clutton-Brock *et al.*, 2001). La vie sociale, on le voit, offre beaucoup d'avantages individuels, mais bien des inconvénients aussi, en particulier cette reproduction restreinte, imposée par d'autres individus : il y a souvent sélection des stratégies de dominance menant à favoriser la reproduction d'un ou de plusieurs individus. L'avantage reproductif d'une position sociale dominante, chez les animaux, est bien analysé par Ellis (1995) à partir d'une synthèse sur plus de 700 études.

Certains individus ou groupes d'individus tentent d'imposer leur point de vue qui génère des comportements paradoxaux aux yeux de qui ne tient pas compte des conflits d'intérêts. Les exemples sont légion, à tous les niveaux. Ainsi, pour comprendre la mortalité induite par le Mediator, médicament coupe-faim qui s'est avéré dangereux, il convient de considérer que les intérêts financiers d'une société pharmaceutique ne coïncident pas avec les intérêts sanitaires des utilisateurs. Il en va de même pour l'augmentation de l'obésité dans la population : les aliments issus de l'industrie agro-alimentaire sont d'abord fabriqués dans le but de réaliser un maximum de profit, éventuellement même aux dépens de la santé du consommateur. C'est un problème général dans les sociétés animales, y compris les sociétés humaines : composés d'individus ou sous-groupes ayant des intérêts différents, les conflits sont résolus de façon plus ou moins avantageuse pour chacun.

3.3. La migration entrave l'adaptation

L'effet de la migration est assez général : l'adaptation à un nouvel environnement peut être ralentie ou bloquée si la taille du nouvel environnement est inférieure à la distance moyenne de migration de l'espèce (Lenormand 2002). Considérons deux exemples :

- 1) Résistance du moustique aux insecticides. Dans la région de Montpellier, le moustique *Culex pipiens* pond en général ses œufs dans une zone de 7 à 8 km autour de son lieu d'éclosion (Lenormand & Raymond 2000), ce qui permet de calculer qu'en traitant aux insecticides une bande de cette largeur, la migration sera trop forte pour qu'un gène de résistance soit avantageux (Lenormand & Raymond 1998). Effectivement, les descendants

d'un individu résistant ont beaucoup de chances de se retrouver en dehors de la zone traitée, et donc d'être désavantagés (du fait du dysfonctionnement qu'occasionne le gène de résistance). Pour contrôler une zone plus large, il suffit d'appliquer un traitement sur une bande adjacente de même largeur, en utilisant un insecticide différent. En prenant en compte la distance moyenne de migration, on peut faire en sorte que l'adaptation locale (résistance aux insecticides de la zone traitée) ne se développe pas.

- 2) Date de ponte des mésanges bleues. Les mésanges bleues du sud de la France sont adaptées aux forêts abondantes de chênes pubescents, ce qui se traduit par une date de ponte précoce. Effectivement, l'abondance des chenilles – nourriture principale de la nichée et bien localisée dans le temps – est liée à la date de débourrement des bourgeons, qui est précoce pour cet arbre (Dias & Blondel 1996a). Mais il existe quelques forêts de chênes verts dont les bourgeons débourrent bien plus tard : les mésanges bleues qui s'y installent proviennent des forêts adjacentes de chênes pubescents auxquelles elles sont génétiquement adaptées (Perret *et al.*, 1989; Blondel *et al.*, 1990). Elles peuvent légèrement moduler leur date de ponte et pondre un peu plus tard, mais pas suffisamment. Elles pondent donc trop tôt par rapport au pic d'abondance des chenilles de cet habitat, et élèvent des jeunes en faible nombre et mal nourris, qui seront peu compétitifs. L'adaptation à ces forêts (une date de ponte plus tardive) ne peut être ici sélectionnée du fait de la migration constante d'individus adaptés aux forêts de chênes pubescents. Il existe une situation exactement symétrique en Corse, où les mésanges bleues sont génétiquement adaptées aux abondantes forêts de chênes-verts, et pondent tardivement. En revanche, celles qui occupent les rares forêts de chênes pubescents pondent trop tard, et manquent à leur tour le pic des chenilles, pour la raison inverse (Blondel *et al.*, 1992; Dias *et al.*, 1994; 1996; Dias 1996; Dias & Blondel 1996b). En Corse comme sur le continent, la reproduction est optimisée pour l'habitat le plus abondant, et ne peut être améliorée localement dans les habitats moins fréquents du fait du flux constant de migrants.

On connaît de multiples situations similaires, avec un habitat majoritaire auquel les individus sont adaptés (habitat source, démographiquement excédentaire), et un habitat minoritaire dans lequel l'adaptation est impossible (habitat puits, démographiquement minoritaire) du fait de la migration constante depuis

l'habitat majoritaire. C'est par exemple le cas pour le petit poisson gambusie dans les bayous du Texas (Stearns & Sage 1980), dont l'adaptation aux eaux douces (habitat puits) est arrêtée par l'immigration constante d'individus adaptés aux eaux salées (habitat source), pour le caribou (Bergerud 1988), dans les habitats de toundra (source) et de forêt (puits), ainsi que pour les moules dans les zones d'estuaire (puits), dont l'adaptation génétique à une moindre salinité est contrecarrée par l'apport massif de migrants des eaux marines (source) (Koehn *et al.*, 1980; Hilbish 1985; Hilbish & Koehn 1985).

3.4. Les compromis bloquent l'optimisation

À chaque fois que, sur un animal de laboratoire, du petit ver (*Coenorhabditis*) à la souris en passant par une petite mouche (*Drosophila*), des chercheurs ont trouvé un gène augmentant la longévité, parfois d'un facteur considérable, il fallut déchanter: cette augmentation de longévité, bien réelle, étant à chaque fois liée à une baisse de la fertilité (*Coenorhabditis*: Kenyon *et al.*, 1993; Walker *et al.*, 2000; *Drosophila*: Rose 1984; Kern *et al.*, 2001; *Mus*: Biddle *et al.*, 1997). Car il est rare qu'un gène ait un seul effet; il agit souvent sur plusieurs fonctions, parfois à des endroits différents du corps, ou à des âges différents. Dans ces conditions, il faut nécessairement faire des compromis, car un changement favorable pour une fonction peut se révéler défavorable pour d'autres. C'est le cas entre longévité et fertilité chez de nombreux animaux, même si tout n'est pas encore compris dans les liens exacts entre ces fonctions. Ces liens sont parfois surprenants: chez les poissons du genre *Xiphophorus*, certains gènes responsables d'un mélanome (cancer mortel de la peau) confèrent aux poissons une bonne croissance en début de vie et sont de ce fait favorisés par la sélection, car l'effet létal ne s'exprime que tardivement (Fernandez & Bowser 2010). Le phénomène est même amplifié par sélection sexuelle car les femelles ont tendance à préférer ces mâles plus agressifs qui défendent mieux les territoires (Fernandez & Morris 2008). Tant que des bénéfices existeront à des moments de la vie où la sélection est forte, les gènes responsables de ce cancer se maintiendront dans les populations de ce poisson et une sélection pour une plus grande longévité semble difficile.

Cette dépendance entre fonctions est assez générale (Wagner & Zhang 2011). Les gènes à effets multiples sont loin d'être rares, et la sélection agit alors par compromis.

3.5. Les petites populations

En débarquant sur cette île inhabitée qu'était la Nouvelle Zélande, au xiv^e siècle, les Maoris y ont trouvé, en très grande abondance, une dizaine d'espèces de moas, oiseaux géants dépassant pour certains trois mètres de haut, herbivores, incapables de voler, peu dangereux et faciles à capturer. Un siècle plus tard, les moas avaient complètement disparu, la présence de l'homme ayant transformé l'environnement de façon trop drastique pour qu'il fût possible aux différentes espèces de s'adapter aux conditions nouvelles de chasses intensives (Holdaway & Jacomb 2000). Il leur aurait fallu pour cela réduire, par exemple, le temps d'arrivée à la maturité sexuelle (environ dix ans), accroître leur fécondité (qui était faible) et développer des comportements de méfiance. Mais pour sélectionner tous ces traits par sélection naturelle, il faut de la variation, une population importante et de nombreuses générations. L'extinction s'est faite sur environ un siècle, soit un maximum de dix générations de moas (Holdaway & Jacomb 2000). Avec des possibilités réduites d'adaptation (car, en particulier, la variation totale y est plus faible), les petites populations ont de grandes chances de s'éteindre si elles sont fortement perturbées.

La sélection naturelle n'est pas un processus instantané pouvant tout faire en tous lieux. Il est toutefois indéniable qu'elle demeure un mécanisme explicatif primordial du monde vivant. Le principe de sélection naturelle permet mieux que toutes les autres approches de comprendre le pourquoi de tout trait biologique sans strictement dépendre des détails mécanistiques physico-chimiques et moléculaires sous-jacents. L'apport est considérable, à tel point que le mécanisme de la sélection naturelle peut être avantageusement utilisé.

IV. Les applications de la sélection naturelle

Est-il possible d'améliorer un fil d'araignée afin que la toile soit plus efficace pour capturer des proies? Certainement pas. À poids égal, son fil est cinq fois plus résistant que l'acier. En considérant son élasticité, sa capacité à absorber les chocs, sa transparence, sa résistance aux ultraviolets et à l'humidité, il ne peut être remplacé par aucun matériau connu sans que la toile perde son efficacité (Denny 1976; Osaki 1996; Vollrath *et al.*, 2001). Les araignées fabriquant des fils

depuis plus de 400 millions d'années (Dunlop 1996), il n'est pas étonnant que l'on observe une certaine optimisation dans les propriétés de la toile (Agnarsson *et al.*, 2011). Il est logique que la composition du fil d'araignée soit particulièrement étudiée par les chercheurs, qui rêvent de l'améliorer encore. Cette amélioration est certainement possible, si d'autres propriétés, comme le degré de transparence ou la tolérance à l'humidité, ne sont plus impératives. L'homme aura ainsi trouvé à peu de frais un matériau déjà optimisé qu'il aura détourné pour un autre usage. Et ce qu'il fait pour le fil de l'araignée, il peut le faire pour bien d'autres choses: tout ce qui a été optimisé par la sélection naturelle est potentiellement une source d'inspiration pour l'ingénieur, source parfois complètement inattendue.

4.1. Biomimétisme: copier le résultat de la sélection naturelle

Les adaptations que présentent les êtres vivants sont le résultat d'un processus sélectif ayant opéré sur de nombreuses générations, parfois des centaines de milliers, voire des millions. Lorsque la sélection s'est produite dans une même direction pendant un temps suffisamment long, elle aboutit à des adaptations dont certains aspects sont particulièrement optimisés. Copier directement ces adaptations semble alors bien plus économique que tout autre processus ou planification d'ingénieur.

L'ormeau, coquillage marin de nos côtes, est habitué à vivre accroché aux rochers, dans des endroits bien oxygénés, où courants et vagues dominent. Sa coquille est donc remarquablement résistante aux chocs et à la cassure. Pourtant, le carbonate de calcium, son constituant essentiel (97 %), n'est pas spécialement résistant (Lin *et al.*, 2005). Mais il possède une structure en sandwich qui multiplie sa résistance par 3 000. Entre les couches de carbonate s'insèrent des protéines adhésives pouvant s'allonger sans se rompre en réponse à une force de traction (Smith *et al.*, 1999). Cet allongement se fait progressivement, à différents endroits suivant la force exercée, ce qui absorbe l'énergie en évitant une cassure, et la structure moléculaire des protéines adhésives reprend sa configuration initiale une fois le choc absorbé. La coquille, intacte, est prête à affronter un autre choc. Inclure dans une structure légère, mais qui doit être solide, des molécules pour absorber les chocs de façon modulaire et graduelle, voilà un principe intéressant. L'ormeau n'est pas le seul à avoir exploré cette possibilité. En fait, on retrouve ce principe de construction dans un grand nombre de structures animales néces-

sitant une grande résistance à la rupture, comme les os. Ce principe est actuellement copié dans le but de concevoir des matériaux bien plus résistants que ceux qui sont actuellement fabriqués, et dont les applications sont potentiellement très larges (Groshong 2007 ; Espinosa *et al.*, 2011).

De nombreux animaux et plantes, exposés à de fortes doses de rayonnements ultraviolets, ont développé des adaptations spécifiques contre ce danger. La mélanine de la peau humaine en est probablement un exemple (Jablonski & Chaplin 2000), et les enseignements de l'edelweiss, petite plante des montagnes européennes, sont très instructifs. La fleur est connue pour absorber complètement les ultraviolets, abondants en altitude. En étudiant ses structures morphologiques en détail, on découvre que les poils qui couvrent ses « pétales » sont constitués de fibres parallèles de 0,18 μm (millièmes de millimètre) de diamètre, ce qui est proche de la longueur d'onde des ultraviolets. À partir de là, les physiiciens peuvent comprendre le détail du phénomène : « En inventant cette structure, la nature pourrait avoir trouvé une solution astucieuse à un problème technologique fréquent. Les écrans aux ultraviolets sont de première importance pour de nombreux matériaux : emballages, écrans solaires en cosmétique, poudres anti-UV pour les voitures ou le bâtiment. La plupart de ces applications utilisent des nanoparticules d'oxyde de titane (TiO_2), de 10 à 50 nm (nanomètres, ou millièmes de millimètre), qui sont difficiles à manier, surtout sous la contrainte de biocompatibilité. Le type de structure développé par l'edelweiss pourrait s'avérer intéressant pour produire une très forte absorption des ultraviolets avec des particules plus grandes (mais structurées) dont la position pourrait être stabilisée beaucoup plus facilement » (Vigneron *et al.*, 2007).

Vous cherchez un système de forage efficace ? Copiez les outils de ceux qui forent depuis des lustres ! Certaines guêpes, par exemple, forent le bois à l'aide d'un long ovipositeur afin d'y déposer leurs œufs. Le système de forage actuellement utilisé par l'homme est basé sur l'abrasion par rotation, ce qui nécessite une forte poussée pour être efficace. Cette poussée est générée par le poids de la tête de forage et de toute la tuyauterie au-dessus, ce qui rend d'ailleurs ce principe de forage inopérant en faible gravité, comme sur la Lune ou sur Mars. La nécessité de cette forte poussée est aussi problématique lorsqu'il s'agit, par exemple, d'insérer une sonde dans un cerveau, en minimisant les dégâts. Le système de forage de la guêpe est basé sur un va-et-vient alternatif de deux pièces juxtaposées mais décalées, qui fonctionne quelle que soit la gravité, et qui génère une poussée minimale et locale (Gouache *et al.*, 2010). Ce système est maintenant

copié pour concevoir une nouvelle génération d'outils de forage. Évidemment, le système de la guêpe est optimisé pour forer du bois, il est donc probablement nécessaire d'y apporter quelques modifications pour trouser d'autres matériaux, en n'oubliant pas la variété des outils de forage dans le monde animal, ce qui permet d'étendre facilement la recherche de solutions.

Et pour envisager de faire des piqûres sans douleur, il est judicieux d'observer les insectes dont le système d'injection a évolué pendant des millions d'années pour être le plus discret possible : les moustiques ! Chez cet insecte, les pièces buccales servant à percer la peau sont nombreuses et complexes ; en les imitant, aussi bien dans leur forme que leur vitesse de fonctionnement, il est possible de concevoir une aiguille bien moins douloureuse que celles utilisées aujourd'hui (Izumi *et al.*, 2011).

La liste pourrait s'allonger indéfiniment. Par exemple les revêtements adhésifs inspirés des pattes du gecko, ce lézard qui marche au plafond (Qu *et al.*, 2008) ; les surfaces facilement lavables imitant les structures moléculaires de la surface autonettoyante des feuilles de lotus ; une ancre légère et robotisée pouvant s'enfoncer facilement d'elle-même dans le sable ou la boue, utilisant le même principe d'enfouissement que la palourde ou les couteaux (Semeniuk 2008). Sans oublier l'exemple célèbre du velcro, inspiré d'une plante, la bardane, dont les barbes sont optimisées pour s'accrocher aux poils de mammifères (afin de les utiliser pour la dispersion des graines).

Le biomimétisme, imitation des solutions déjà élaborées par les êtres vivants, est en plein essor actuellement. La raison en est simple : pour produire les matières industrielles (plastique ou acier) il faut des matières premières (minerai ou pétrole), de hautes températures et des solvants souvent toxiques. Tout cela nécessite de grosses quantités d'énergie, pour l'extraction de la matière première, son transport et sa transformation mécanique, thermique ou chimique, et la création de pollutions importantes à toutes les étapes. Le fil d'araignée (plus résistant que l'acier) se construit à température ambiante, à partir de quelques mouches digérées, et reste complètement biodégradable. Le verre est fabriqué par l'homme en faisant fondre du sable à 1 400 °C. Une petite algue se fabrique une coque en verre à température ambiante, en assemblant des molécules de silice et en y insérant quelques protéines, certaines de ces coques étant plus résistantes ou plus souples que le verre industriel, et tout aussi transparentes (Bradbury 2004). Le secret des matériaux biologiques se trouve dans leur structure : c'est au niveau moléculaire que l'on comprend leurs propriétés étonnantes. Cela n'a

d'ailleurs rien d'extraordinaire: la construction de matériaux, dans le monde vivant, se fait généralement par des cellules spécialisées qui manipulent des molécules; il est donc facile de créer de la variation de structure à cette échelle, et de ne retenir (par sélection naturelle) que les plus efficaces.

L'homme a commencé à jouer à l'ingénieur en prenant un gros silex et en lui ôtant des éclats pour lui donner la forme voulue. Le fer l'a remplacé avantageusement mais, pendant des milliers d'années, les matériaux et les outils humains sont restés à une échelle centimétrique ou au minimum millimétrique. Depuis peu, il est possible de fabriquer des matériaux en créant des variations à une échelle moléculaire, ce qui est du domaine des nanotechnologies. La maîtrise de la matière à cette échelle du nanomètre (millionième de millimètre) permet pour la première fois de pouvoir réellement imiter certains matériaux optimisés par la sélection naturelle chez les organismes vivants. Le biomimétisme a donc un bel avenir devant lui (Mukherjee 2010). Mais peut-il vraiment tout résoudre? Trouver par exemple la forme optimale d'une antenne satellite de GPS? Ce problème, comme bien d'autres, ne s'étant jamais posé dans le monde vivant, on ne pourra y copier directement une solution. En revanche, il est possible de copier le processus même de sélection naturelle, afin de trouver la bonne solution à ce problème, et à bien d'autres.

4.2. Copier le processus de la sélection naturelle

Certaines surdités peuvent se surmonter par un implant cochléaire. Il s'agit, à partir d'un petit micro installé derrière l'oreille, d'envoyer un signal à de nombreuses électrodes (jusqu'à vingt-deux) implantées dans la cochlée. Mais afin que l'audition soit correcte, la tension électrique et l'enchaînement de ces signaux pour chaque électrode doivent être réglés différemment pour chaque individu. Au bout de dix ans de réglages manuels infructueux, un patient s'est soumis à une méthode de réglage basée sur la sélection naturelle (Marks 2007). En un jour et demi, le réglage optimal était trouvé, mais cela n'a rien de miraculeux. Il y a des centaines de paramètres à régler dans un implant cochléaire, et le critère de sélection est la compréhension du patient. Il suffit de proposer, à partir des réglages antérieurs, de la variation (petit changement pour un paramètre), de la sélection (les réglages permettant une meilleure compréhension sont retenus), et de la reproduction (chaque réglage retenu transmet tout ou une partie de ses para-

mètres), pour que l'ensemble converge vers le réglage optimal (Başkent *et al.*, 2007).

La conception d'une antenne performante nécessite les bases théoriques de l'électromagnétisme, mais cela reste insuffisant, car les calculs sont parfois compliqués et souvent insurmontables. Mais le contraire est facile : à partir d'une antenne donnée, il est aisé de calculer sa performance pour une fonction voulue. C'est ce critère que retient la sélection naturelle pour faire un tri : il suffit de partir d'une population d'antennes générées au hasard, d'évaluer la performance de chacune, de faire se reproduire les meilleures, et de recommencer pendant plusieurs générations (Yu *et al.*, 2009). Cela donne parfois des résultats inattendus comme une antenne d'une forme bizarre, mais bigrement efficace, comme nous le dit son inventeur : «cette antenne biscornue montre la pleine puissance des algorithmes génétiques [méthode de sélection naturelle], non seulement pour trouver une solution optimale à un problème, mais aussi pour créer de nouvelles solutions sans l'aide d'ingénieurs» (Linden 2002). Aucun ingénieur n'était a priori capable de concevoir cette antenne sans l'aide de la sélection naturelle.

Quel est le plus court circuit pour relier cinq villes différentes ? Comme il y a vingt-quatre chemins possibles entre cinq points, il est facile de les évaluer tous et donc de trouver le plus court. Et entre vingt-cinq villes ? Là, les choses se compliquent, car le nombre de possibilités fait un bond gigantesque : en considérant qu'il faut une seconde pour évaluer dix millions de chemins possibles, il faudrait presque deux milliards d'années pour les évaluer tous. C'est le célèbre problème du «voyageur de commerce». Avec un ordinateur très puissant, quelques astuces mathématiques et beaucoup de temps, il est possible de trouver le chemin le plus court pour quelques centaines de villes, et même plus. Mais en utilisant la sélection naturelle, on peut trouver une solution acceptable rapidement (Coueque *et al.*, 2002). Il suffit de générer tout un ensemble de chemins au hasard, de calculer la longueur de chacun, et de ne faire se reproduire que les plus courts. On obtient alors la génération suivante, composée de chemins ressemblant à leurs parents, au moins pour certains bouts, avec des mutations changeant localement certains trajets. La sélection s'applique de nouveau, et ainsi de suite. Rapidement, une solution acceptable est trouvée. Ce ne sera pas nécessairement la plus courte, mais elle n'en sera pas bien loin.

L'augmentation de la puissance des ordinateurs permet aujourd'hui, grâce à l'imitation de la sélection naturelle, d'espérer trouver des solutions optimales – et parfois originales et inattendues – à des problèmes réputés difficiles. Il est néces-

saire de pouvoir générer une diversité colossale et se donner les moyens de trier astucieusement. Mais sans ordinateur pour simuler des populations d'objets, l'ingénieur aura du mal à imiter la sélection naturelle. Le chimiste ou le biologiste travaillant avec l'ADN peut trouver des astuces, et il lui arrive d'utiliser la sélection naturelle afin de trouver des molécules ayant des propriétés voulues (Pascal 2010). En tout cas, nul besoin d'ordinateur en agronomie pour l'amélioration des espèces. Il suffit de trier les individus et de contrôler leur reproduction, la direction de la sélection étant alors donnée. C'est tout l'art des sélectionneurs de variétés végétales et de races animales.

4.3. La sélection dirigée des espèces

En 1970, un biologiste russe capture des rats et crée deux populations de laboratoire (Albert *et al.*, 2009). Dans la première, il ne permet qu'aux individus les plus calmes de se reproduire. Pour cela, il réalise le test d'approche de la main : les rats qui mordent le moins sont retenus. Dans la deuxième population, ce sont les individus les plus violemment agressifs qui fondent la génération suivante. Au bout de trente générations, les rats de la première population sont complètement domestiqués, on peut les prendre dans les mains et même les confier à des enfants pour jouer. Quant à la deuxième population, le test d'approche de la main se fait obligatoirement avec un gant en cote de maille, avec des précautions spéciales dès l'ouverture de la cage (Albert *et al.*, 2009).

Il est ainsi facile de sélectionner des renards familiers qui aboient comme des chiens, et il est aussi possible de sélectionner des mouches mémorisant mieux (Mery *et al.*, 2007), ou bien dotées d'ailes de forme ou de taille différente (Weber 1990), ou encore des bactéries résistant à des températures élevées (Bennett *et al.*, 1990 ; 1992). La sélection pour une durée de vie plus longue se fait aisément, de même que pour une résistance aux radiations ionisantes (Witkin 1947 ; Roderick 1963 ; Enfield *et al.*, 1983 ; Peng *et al.*, 1986). On trouve facilement, dans les instituts de recherche de par le monde, des mouches de laboratoire (la drosophile) sélectionnées pour être asymétriques latéralement, de petite ou de grosse tailles, pour pondre des petits ou des gros œufs, pour avoir des larves qui se développent rapidement, pour avoir plus de poils sur l'abdomen, pour voler plus vite, pour être plus résistantes au jeun, à la dessiccation, aux vapeurs de solvant, à la température, au manque d'oxygène, aux insecticides ou à l'humidité, etc. (Harshman & Hoofmann 2000).

La sélection a aussi été appliquée à nos animaux et plantes domestiques. Dans un premier temps, cette sélection n'était pas un geste conscient, c'est-à-dire réalisé en vue d'un but précis. Par exemple, les animaux les moins agressifs avaient plus de chance d'être approchés et donc retenus pour être reproduits, ce qui a conduit d'emblée à une sélection pour des animaux moins agressifs. Il en va de même pour les plantes : les épis récoltés étaient ceux dont les graines, une fois mûres, ne tombaient pas tout de suite. Une plante conservant à maturité son épi complet un peu plus longtemps a plus de chances que ses graines soient présentes dans les semences de l'année suivante. Ce trait a donc été sélectionné dans l'environnement agricole créé par l'homme sans qu'il y ait un but conscient. Le résultat actuel est remarquable : les graines ne se détachent plus d'un épi de blé ni de maïs, caractère rarissime dans les espèces non domestiquées.

Puis, peu à peu, la sélection s'est effectuée en fonction d'un but particulier. Aujourd'hui la science est passée par là, et continue à sélectionner de façon encore plus efficace, dans des directions imposées par certaines contraintes modernes. Mais on l'a déjà vu, la sélection sur un trait occasionne souvent la modification d'autres traits, du fait des liens qui existent entre eux. Par exemple, le cerveau du chien est plus petit que celui du loup, à taille de corps égale. Celui de la vache est aussi plus petit que celui de l'aurochs, son ancêtre. De même pour le cochon et le mouton : en fait, tous les animaux domestiques ont un cerveau plus petit que leur ancêtre libre (Kruska 2005). Il n'y a pas eu de sélection directe pour un cerveau plus petit. Mais en offrant à ces animaux une vie sans prédateur, socialement simplifiée et avec une nourriture continuellement abondante, le besoin d'un gros cerveau a perdu de sa pertinence. Les individus avec un cerveau réduit furent avantagés, car cet organe est physiologiquement coûteux à construire, entretenir et faire fonctionner, et ils se reproduisirent davantage. Mais bien d'autres traits furent affectés par la domestication. La capacité à croître rapidement ou à produire d'énormes quantités de lait est un avantage dans les élevages bovins modernes, même si cela entraîne une baisse de longévité (MacNeil *et al.*, 1984 ; 2009). Une vache moderne ne survit plus (en moyenne) à sa quatrième grossesse, et chaque mise bas doit être humainement assistée sous peine d'être mortelle. Les vaches de race traditionnelle sont plus sereines : elles produisent certes moins de lait ou de viande, mais se reproduisent aisément une bonne dizaine de fois (en moyenne) et mettent bas plus facilement (Bartosiewicz 1997).

Conclusion

On le voit, les applications de la sélection naturelle sont nombreuses, et vont l'être plus encore dans le futur. Comprendre que la sélection naturelle est aussi à l'œuvre pour les autres espèces, particulièrement celles que l'on désire éliminer ou contrôler, est fondamental pour ne pas répéter les erreurs déjà commises. La maîtrise des grands enjeux agricoles et sanitaires passera nécessairement par la prise en compte du processus de sélection naturelle à tous les niveaux.

Références

Agnarsson, I., Kuntner, M., Blackledge, T.A. 2011. Bioprospecting finds the toughest biological material: extraordinary silk from a giant riverine orb spider. *PLoS ONE* 5, e11234.

Albert, F.W., Carlborg, Ö., Plyusnina, I., Besnier, F., Hedwig, D., Lautenschläger, S., Lorenz, D., McIntosh, J., Neumann, C., Richter, H., Zeising, C., Kozhemyakina, R., Shchepina, O., Kratzsch, J., Trut, L., Teupser, D., Thiery, J., Schöneberg, T., Andersson, L., Pääbo, S. 2009. Genetic architecture of tameness in a rat model of animal domestication. *Genetics* 182: 541–554.

Altringham J.D. 1996. *Bats. Biology and behaviour*, Oxford, Oxford University Press.

Antonovics, J., Bradshaw, A.D., Turner, R.G. 1971. Heavy metal tolerance in plants, *Advances in Ecological Research* 7: 1-85.

Başkent, D., Eiler, C.L., Edwards, B. 2007. Using Genetic Algorithms with subjective input from human subjects: implications for fitting hearing aids and cochlear implants. *Ear & Hearing* 28: 370-380.

Beaumont, A., Cassier, P. 1978. *Biologie animale. Les chordés, anatomie comparée des vertébrés*, Paris, Dunod.

Bennet, A.F., Lenski, R.E., Mittler, J.E. 1992. Evolutionary adaptation to temperature. I. Fitness responses of *Escherichia coli* to changes in its thermal environment. *Evolution* 46: 16-30.

Bennett, A.F., Dao, K.M., Lenski, R.E. 1990. Rapid evolution in response to high-temperature selection. *Nature* 346: 79-81.

Bergerud, A.T. 1988. Caribou, wolves and man. *Trends in Ecology and Evolution* 3: 68-73.

Biddle, F.G., Eden, S.A., Rossler, J.S., Eales, B.A. 1997. Sex and death in the mouse: genetically delayed reproduction and senescence. *Genome* 40: 229-235.

Billiard, S., Faurie, C., Raymond, M. 2005. Maintenance of handedness polymorphism in humans: A frequency-dependent selection model. *Journal of Theoretical Biology* 235: 85-93.

Blondel, J., Perret, P., Maistre, M. 1990. On the genetical basis of the laying-date in an island population of blue tits. *Journal of Evolutionary Biology* 3: 469-475.

Blondel, J., Perret, P., Maistre, M., Dias, P.C. 1992. Do harlequin mediterranean environments function as source sink for blue tits (*Parus caeruleus* L.)? *Landscape Ecology* 6: 213-219.

Bradbury, J. 2004. Nature's nanotechnologists: unveiling the secrets of Diatoms. *PloS Biology* 2: 1512-1515.

Cadilla, A., David, M.Z., Daum, R.S., Boyle-Vavra, S. 2011. Association of high-level mupirocin resistance and multidrug-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at an academic center in the midwestern United States. *Journal of Clinical Microbiology* 49: 95-100.

Capron, C., Duyme, M. 1989. Assesment of effects of socio-economic status on IQ in a full cross-fostering study. *Nature* 340: 552-554.

Cézilly, F., Allainé, D. 2010. La sélection sexuelle. Dans *Biologie évolutive*, édité par Thomas F, Lefèvre F, Raymond M, De Boeck.

Clutton-Brock, T.H., Brotherton, P.N.M., Russell, A.F., O'Riain, M.J., Gaynor, D., Kansky, R., Griffin, A., Manser, M., Sharpe, L., Mcllarath, G.M., Small, T., Moss, A., Monfort, S. 2001. Cooperation, control and concession in Meerkat Groups. *Science* 291: 478-481.

Coueque, Y., Ohler, J., Tollari, S. 2002. Algorithmes génétiques pour résoudre le problème du commis voyageur, <http://sis.univ-tln.fr/~tollari/TER/AlgoGen1>.

Denny, M. 1976. The physical properties of spider's silk and their role in the design of orb-webs. *Journal of Experimental Biology* 65: 483-506.

Dias, P.C. 1996. Sources and sinks in population biology. *Trends in Ecology and Evolution* 11: 326-330.

Dias, P.C., Blondel, J. 1996a. Breeding time, food supply and fitness components of Blue Tits *Parus caeruleus* in Mediterranean habitats. *Ibis* 138: 644-649.

- Dias, P.C., Blondel, J. 1996b.** Local specialization and maladaptation in Mediterranean blue tits *Parus caeruleus*. *Oecologia* 107: 79-86.
- Dias, P.C., Meunier, F., Beltra, S., Cartan-Son, M. 1994.** Blue tits in Mediterranean habitat mosaics. *Ardea* 82: 363-372.
- Dunlop, J.A.A. 1996.** Trigonotarbid arachnid from the Upper Silurian of Shropshire. *Palaeontology* 39: 605-614.
- Duyme, M., Dumaret, A.C., Tomkiewicz, S. 1999.** How can we boost IQs of «dull children»? A late adoption study. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 96: 8790-8794.
- Ellis, L. 1995.** Dominance and reproductive success among nonhuman animals: a cross-species comparison. *Ethology and Sociobiology* 16: 257-333.
- Enfield, F.D., North, D.T., Erickson, R., Roterling, L. 1983.** A selection response plateau for radiation resistance in the cotton boll weevil. *Theoretical and Applied Genetics* 65: 277-281.
- Espinosa, H.D., Juster, A.L., Latourte, F.J., Loh, O.Y., Gregoire, D., Zavattieri, P.D. 2011.** Tablet-level origin of toughening in abalone shells and translation to synthetic composite materials. *Nature Communications* 2: 1-9.
- Faurie, C., Pontier, D., Raymond, M. 2004.** Student athletes claim to have more sexual partners than other students. *Evolution and Human Behavior* 25: 1-8.
- Faurie, C., Raymond, M. 2005.** Handedness, homicide and negative frequency-dependent selection. *Proceedings of the Royal Society of London B* 272: 25-28.
- Faurie, C., Raymond, M. 2013.** The fighting hypothesis as an evolutionary explanation for the handedness polymorphism in humans: where are we? *Annals of the New York Academy of Sciences* 1288: 110-113.
- Faurie, C., Bonenfant, S., Goldberg, M., Hercberg, S., Zins, M., Raymond, M. 2008.** Socio-economic status and handedness in two large cohorts of French adults. *British Journal of Psychology* 99: 533-554.
- Fernandez, A.A., Bowser, P.R. 2010.** Selection for a dominant oncogene and large male size as a risk factor for melanoma in the *Xiphophorus* animal model. *Molecular Ecology* 19: 3114-3123.
- Fernandez, A.A., Morris, M.R. 2008.** Mate choice for more melanin as a mechanism to maintain a functional oncogene. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 105: 13503-13507.
- Gouache, T., Gao, Y., Gourinat, Y., Coste, P. 2010.** Wood wasp inspired planetary and earth drill, in Mukherjee A (éd.), *Biomimetics, learning from nature*, Vukovar, Croatia, InTech, pp. 467-486.

- Georghiou, G.P., Lagunes-Tejeda, A. 2001.** *The occurrence of resistance to pesticides in arthropods. An index of cases reported through 1989*, Rome, FAO.
- Groshong, K. 2007.** Unbreakable. Nature's power of healing can be harnessed to create the toughest material ever. *New Scientist*, 9 juin : 43-45.
- Grouios, G., Tsorbatzoudis, H., Alexandris, K., Barkoulis, V. 2000.** Do left-handed competitors have an innate superiority in sports? *Perceptual and Motor Skills* 90: 1273-1282.
- Hagemann, N. 2009.** The advantage of being left-handed in interactive sports. *Attention, Perception, & Psychophysics* 71 : 1641-1648.
- Haldane, J.B.S. 1924.** A mathematical theory of natural and artificial selection. Part I. *Cambridge Philosophical Society Transactions* 23 : 19-41.
- Harshman, L.G., Hoffmann, A.A. 2000.** Laboratory selection experiments using *Drosophila*: what do they really tell us? *Trends in Ecology and Evolution* 15 : 32-36.
- Hausfater, G., Hrdy, S.B. (éds) 1984.** *Infanticide: Comparative and evolutionary perspectives*. New York, Aldine.
- Helluy, S. 1984.** Relations hôtes-parasites du trématode *Microphallus papillorobustus* (Rankin, 1940). III. Facteurs impliqués dans les modifications du comportement des *Gammarus* hôtes intermédiaires et tests de prédation. *Annales de parasitologie humaine et comparée* 59 : 41-56.
- Hilbish, T.J. 1985.** Demographic and temporal structure of an allele frequency cline in the mussel *Mytilus edulis*. *Marine Biology* 86 : 163-171.
- Hilbish, T.J., Koehn, R.K. 1985.** Dominance in physiological phenotypes and fitness at an enzyme locus. *Science* 229 : 52-54.
- Holdaway, R.N., Jacomb, C. 2000.** Rapid extinction of the Moas (Aves: Dinornithiformes) : model, test, and implications. *Science* 287 : 2250-2254.
- Hrdy, S.B. 1979.** Infanticide among animals: a review, classification, and estimation of the implications for the reproductive strategies of females. *Ethology and Sociobiology* 1 : 13-40.
- Hrdy, S.B., Judge, D.S. 1993.** Darwin and the puzzle of primogeniture: an essay on biases in parental investment after death. *Human Nature* 4 : 1-45.
- Izumi, H., Suzuki, M., Aoyagi, S. 2011.** Realistic imitation of mosquito's proboscis: electrochemically etched sharp and jagged needles and their cooperative inserting motion. *Sensors and Actuators A: Physical* 165 : 115-123.
- Jablonski, N.G., Chaplin, G. 2000.** The evolution of human skin coloration. *Journal of Human Evolution* 39 : 56-107.

- Kenyon, C., Chang, J., Gensch, E., Rudner, A., Tabtlang, R. 1993.** A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature* 366 : 461-464.
- Kern, S., Ackermann, M., Stearns, S.C., Kawecki, T.J. 2001.** Decline in offspring viability as a manifestation of aging in *Drosophila melanogaster*. *Evolution* 55: 1822-1831.
- Kettlewell, H.B.D. 1956.** A resum of investigations on the evolution of melanism in the Lepidoptera. *Proceedings of the Royal Society of London B* 145 : 297-303.
- Koehn, R.K., Newell, R.I.E., Immermann, F. 1980.** Maintenance of an aminopeptidase allele frequency cline by natural selection. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 77 : 5385-5389.
- Kruska, D.C. 2005.** On the evolutionary significance of encephalization in some eutherian mammals: effects of adaptive radiation, domestication, and feralization. *Brain, Behavior and Evolution* 65 : 73-108.
- Lefèvre, T., Adamo, S.A., Biron, D.G., Missé, D., Hughes, D., Thomas, F. 2009a.** Invasion of the body snatchers: The diversity and evolution of manipulative strategies in host-parasite interactions. *Advances in Parasitology* 68 : 45-83.
- Lefèvre, T., Lebarbenchon, C., Gauthier-Clerc, M., Missé, D., Poulin, R., Thomas, F. 2009b.** The ecological significance of manipulative parasites. *Trends in Ecology and Evolution* 24 : 41-48.
- Lenormand, T. 2002.** Gene flow and the limits to natural selection. *Trends in Ecology and Evolution* 17 : 183-189.
- Lenormand, T., Bourguet, D., Guillemaud, T., Raymond, M. 1999.** Tracking the evolution of insecticide resistance in the mosquito *Culex pipiens*. *Nature* 400 : 861-864.
- Lenormand, T., Raymond, M. 1998.** Resistance management: the stable zone strategy. *Proceedings of the Royal Society of London B* 265 : 1-6.
- Lenormand, T., Raymond, M. 2000.** Analysis of clines with variable selection and variable migration. *The American Naturalist* 155 : 70-82.
- Lin, A., Meyers, M.A. 2005.** Growth and structure in abalone shell. *Materials Science and Engineering A* 390 : 27-41.
- Linden, D.S. 2002.** Antenna design using genetic algorithms. *Proceedings of the Genetic and Evolutionary Computation Conference*, New York, USA, pp. 1133-1140.
- Llaurens, V., Raymond, M., Faurie, C. 2009a.** Ritual fights and male reproductive success in a human population. *Journal of Evolutionary Biology* 22: 1854-1859.

- Llaurens, V., Raymond, M., Faurie, C. 2009b.** Why are some people left-handed? An evolutionary perspective. *Philosophical Transaction of the Royal Society B* 364: 881-894.
- Loffing, F., Hagemann, N. 2012.** Side bias in human performance: a review on the left-handers' advantage in sports. In *Bias in human behaviour*. Dutta T, Mandal MK, Kumar S, eds. Nova Science, Hauppauge, NY. 163-182.
- Macnair, M.R. 1987.** Heavy metal tolerance in plants: a model evolutionary system. *Trends in Ecology and Evolution* 2: 354-359.
- MacNeil, M.D., Cundiff, L.V., Dinkel, C.A., Koch, R.M. 1984.** Genetic correlations among sex-limited traits in beef cattle. *Journal of Animal Science* 58: 1171-1180.
- MacNeil, M.D., Reecy, J.M., Garrick, D.J. 2009.** Cattle, in Cockett NE, Kole C, (éds), *Genome mapping and genomics in domestic animals*, Berlin Springer-Verlag, pp. 1-17.
- Majerus, E.N.M. 1998.** *Melanism. Evolution in action*, Oxford, Oxford University Press.
- Marks, P. 2007.** Darwin and the generation game. *New Scientist* 2614: 26-27.
- McClearn, G.E., Johansson, B., Berg, S., Pedersen, N.L., Ahern, F., Petrill, S.A., Plomin, R. 1997.** Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old. *Science* 276: 1560-15.
- McKenzie, J., Batterham, P. 1994.** The genetic, molecular and phenotypic consequences of selection for insecticide resistance. *Trends in Ecology and Evolution* 9: 166-169.
- Merlo, L.M., Pepper, J.W., Reid, B.J., Maley, C.C. 2006.** Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nature Reviews Cancer* 6: 924-935.
- Mery, F., Pont, J., Preat, T., Kawecki, T.J. 2007.** Experimental evolution of olfactory memory in *Drosophila melanogaster*. *Physiological and Biochemical Zoology* 80: 399-405.
- Moore, J. 2002.** *Parasites and the behavior of animals*. Oxford Series in Ecology and Evolution. USA, Oxford University Press.
- Mukherjee, A. (éd.) 2010.** *Biomimetics, learning from nature*, Vukovar, Croatia, InTech.
- Osaki, S. 1996.** Spider silk as mechanical lifeline. *Nature* 384: 419.
- Pascal, R. 2010.** Copier le processus évolutif en chimie. Contribution à: Raymond M, Godelle G, Applications de la biologie évolutive, in Thomas F, Lefèvre T, Raymond M. (éds), *Biologie évolutive*, Bruxelles, De Boeck, pp. 752-754.

- Peng, T.X., Moya, A., Ayala, F.J. 1986.** Irradiation-resistance conferred by superoxide dismutase: possible adaptive role of a natural polymorphism in *Drosophila melanogaster*. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 83: 684-687.
- Perret, P., Blondel, J., Dervieux, A., Maistre, M., Colomb, B. 1989.** Composante génétique de la date de ponte chez la mésange bleue *Parus caeruleus* L. (Aves). *Comptes Rendus de l'Académie de Sciences de Paris, Série III* 308: 527-530.
- Qu, L., Dai, L., Stone, M., Xia, Z., Lin Wang, Z. 2008.** Carbon nanotube arrays with strong shear binding-on and easy normal lifting-off. *Science* 322: 238-242.
- Singer, R.S., Ward, M.P., Maldonado, G. 2006.** Can landscape ecology untangle the complexity of antibiotic resistance? *Nature Review Microbiology* 4: 943-952.
- Raymond, M., Pontier, D. 2004.** Is there a geographic variation of human handedness. *Laterality* 9: 35-51.
- Raymond, M., Pontier, D., Dufour, A.-B., Møller, A.P. 1996.** Frequency-dependent maintenance of left handedness in humans. *Proceedings of the Royal Society of London B* 263: 1627-1633.
- Roderick, T.H. 1963.** Selection for radiation resistance in mice. *Genetics* 48: 205-216.
- Rose, M.R. 1984.** Laboratory evolution of postponed senescence in *Drosophila melanogaster*. *Evolution* 38: 1004-1010.
- Rydell, J., Speakman, J.R. 1995.** Evolution of nocturnality in bats: potential competitors and predators during their early history. *Biological Journal of the Linnean Society* 54: 183-191.
- Schwitzgebel, E., Gordon, M.S. 2000.** How well do we know our own conscious experience? The case of human echolocation. *Philosophical Topics* 28: 235-246.
- Semeniuk, I. 2008.** To put up an oil rig, follow that clam. *New Scientist*, 12 juillet: 26.
- Siemers, B., Schauermann, G., Turni, H., von Merten, S. 2009.** Why do shrews twitter? Communication or simple echo-based orientation. *Biology Letters* 5: 593-596.
- Simmons, N.B., Seymour, K.L., Habersetzer, J., Gunnell, G.F. 2008.** Primitive early eocene bat from Wyoming and the evolution of flight and echolocation. *Nature* 451: 818.
- Smith, B.L., Schäffer, T.E., Viani, M., Thompson, J.B., Frederick, N.A., Kindt, J., Belcher, A., Stucky, G.D., Morse, D.E., Hansma, P.K. 1999.** Molecular mechanistic origin of the toughness of natural adhesives, fibres and composites. *Nature* 399: 761-763.
- Stearns, S.C. 1983.** A natural experiment in life-history evolution—Field data on the introduction of mosquitofish (*Gambusia affinis*) to Hawaiï. *Evolution* 37: 601-617.

- Steele, J., Uomini, N. 2005.** Humans, tools and handedness, in V. Roux, B. Bril (éds), *Stone knapping: the necessary conditions for a unique hominin behaviour*, Cambridge, McDonald Institute for Archaeological Research, pp. 217-239.
- Thomas, F., Adamo, S.A., Moore, J. 2005.** Parasitic manipulation: where are we and where should we go? *Behavioural Processes* 68: 185-199.
- Thomas, F., Poulin, R. 1998.** Manipulation of a mollusc by a trophically transmitted parasite: convergent evolution or phylogenetic inheritance? *Parasitology* 116: 431-436.
- Thomas, F., Schmidt-Rhaesa, A., Martin, G., Manu, C., Durand, P., Renaud, F. 2002.** Do hairworms (Nematomorpha) manipulate the water seeking behaviour of their terrestrial hosts? *Journal of Evolutionary Biology* 15: 356-361.
- Tomasi, T.E. 1979.** Echolocation by the Short-Tailed Shrew *Blarina brevicauda*, *Journal of Mammalogy* 60: 751-759.
- True, J.R. 2003.** Insect melanism: the molecules matter. *Trends in Ecology and Evolution* 18: 640-647.
- van Schaik, C.P., Janson, C.H. (éds) 2000.** *Infanticide by males and its implications*, Cambridge, Cambridge University Press.
- van't Hof, A.E., Edmonds, N., Dalíková, M., Marec, F., Saccheri, L.J. 2011.** Industrial melanism in British peppered moths has a singular and recent mutational origin. *Science* 332: 958-960.
- Vigneron, J.P., Rassart, M., V'erteszy, Z., Kertesz, K., Sarrazin, M., Biro, L.P., Ertz, D., Lousse, V. 2007.** Optical structure and function of the white filamentary hair covering the edelweiss bracts, *arXiv: 0710.2695v1 [physics.optics]*.
- Vollrath, F., Madsen, B., Shao, Z. 2001.** The effect of spinning conditions on the mechanics of a spider's dragline silk. *Proceedings of the Royal Society of London B* 268: 2339-2346.
- Wagner, G.P., Zhang, J. 2011.** The pleiotropic structure of the genotype-phenotype map: the evolvability of complex organisms. *Nature Reviews Genetics* 12: 204-213.
- Walker, D.W., McColl, G., Jenkins, N.L., Harris, J., Lithgow, G.J. 2000.** Evolution of lifespan in *C. elegans*. *Nature* 405: 296-297.
- Wang, W.Y., Chiueh, T.S., Sun, J.R., Tsao, S.M., Lu, J.J. 2012.** Molecular typing and phenotype characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from blood in Taiwan. *PLoS ONE* 7(1): e30394. doi:10.1371/journal.pone.0030394
- Weber, K.E. 1990.** Selection on wing allometry in *Drosophila melanogaster*. *Genetics* 126: 975-989.

Witkin, E.M. 1947. Genetics of resistance to radiation in *Escherichia coli*. *Genetics* 32: 221-248.

Yanoviak, S.P., Kaspari, M., Dudley, R., Poinar, Jr. G. 2008. Parasite-induced fruit mimicry in a tropical canopy ant. *American Naturalist* 171: 536-544.

Yu, B., Zeng, S., Gao, S., Yan, Z., Shi, Z., Yang, X., Xiao, B. 2009. A dynamic evolutionary algorithm and its application in automated antenna design. *GEC '09 Proceedings of the first ACM/SIGEVO Summit on Genetic and Evolutionary Computation*, Shanghai, pp. 929-932.

Chapitre 2

HISTOIRE DE LA MÉDECINE OCCIDENTALE

Stephen Baghdiguan
Institut des Sciences de l'Évolution – Université Montpellier 2

moyen de tablettes votives les premières observations sur l'efficacité des médicaments et la guérison des malades. C'est dans ce contexte, qu'Hippocrate (460-370 AEC) va libérer la médecine occidentale de la pensée magique: il fut le premier à faire percevoir aux médecins le véritable point de vue sous lequel ils devaient envisager leur art en le séparant de la magie et de la philosophie scolastique. Cependant, les conceptions magico-animistes coexistent encore aujourd'hui avec la médecine classique et les bases conceptuelles de ce courant sont restées inchangées depuis les origines de l'humanité. À la suite du grand médecin de Cos, Dioclès de Carysto (320 AEC), un des plus habiles médecins de son siècle, s'est beaucoup plus occupé d'anatomie que ses prédécesseurs. Grâce à la dissection d'animaux, il étudie les vaisseaux sanguins et fait un fréquent usage des médicaments tirés du règne végétal. Mis sur le même rang, Praxagoras de Cos (2^e moitié du IV^e siècle AEC) fut le premier à établir la différence qui existe entre les artères et les veines. Il pratiquait la chirurgie avec beaucoup d'efficacité. Par exemple, il extirpait la luette avec succès et dans l'occlusion intestinale, il ouvrait le ventre pour repositionner les intestins.

Sous l'influence de l'école stoïcienne (300 ans avant notre ère) Zénon de Citium (335-261 AEC) va réformer la médecine en y introduisant de nouveaux principes de physiologie et de pathologie exclusivement matérialistes. Ainsi, si tout ce qui existe est matériel, toute cause l'est aussi et la production du corps animal est la résultante de forces mécaniques (dans Lactance). Cette force qui agit en permanence est la cause de tous les changements physiques (normaux ou pathologiques): elle produit ses effets d'après des lois bien déterminées et fondées dans la nature même. Ainsi l'âme humaine est d'une nature ignée (chaleur humaine) et il n'y a pas de doute que les stoïciens considéraient cette âme comme essentiellement matérielle.

L'expédition d'Alexandre le grand a eu un impact considérable sur le devenir des sciences médicales en mettant les médecins grecs en relation avec les Perses, les Indiens, les Egyptiens et tout l'Orient. Alexandre fut aussi le protecteur d'Aristote (384-322 AEC) à qui il fit don du Nymphéum, campagne près de Mieza, où Aristote put se livrer à ses recherches sur l'histoire naturelle. Pline rapporte qu'Alexandre faisait parvenir à Aristote des animaux de toutes espèces et que plusieurs milliers d'hommes étaient spécialement chargés, en Asie et en Grèce, de l'envoi de tous les animaux qu'ils pouvaient capturer (dans Pline). Pour ne citer que celle-là, une de ses plus belles découvertes en anatomie fut celle des nerfs. Le système d'Aristote sur la physique est celui qui a le plus durablement

influencé la médecine. Dans ce système, Aristote établit une distinction fondamentale entre matière et forme. Toutes deux, sont les principes incréés des choses ; la matière contient la puissance (*i.e.* la base fondamentale de ce que peut devenir un être) et la forme donne à cet être possible l'existence c'est-à-dire l'énergie (dans *La Métaphysique* par Aristote). Rien ne peut être produit par la matière ni par ses propriétés organiques, sans le secours du principe actif, la forme ou l'énergie (dans *De la génération et de la corruption* par Aristote). C'est ainsi que s'est établie la différence entre la cause matérielle et la cause formelle, la première renfermant le potentiel et l'autre l'effet. Dans ce cadre, l'idée de faculté peut être assimilée au principe du mouvement et du changement d'une chose. La potentialité à changer étant liée à la puissance passive et l'effet du changement à la puissance active ou entéléchie. En outre, il existe quatre facultés distinctes dans le corps (*i.e.* nutrition, sensibilité, intelligence et puissance motrice) pour en expliquer les différentes fonctions. L'étude de ces facultés nous renseigne alors sur la nature du corps puisque la nature du corps est caractérisée par les changements qui ont un rapport nécessaire avec son essence (dans *Physique* par Aristote). La connaissance du principe intime des changements des êtres compose ainsi l'essence de l'histoire naturelle d'Aristote.

C'est sur la base de ces principes mais aussi des travaux anatomiques d'Aristote que va s'élaborer la médecine des Péripatéticiens. Parmi les médecins de la plus ancienne école péripatéticienne, on peut citer Straton de Lampsaque, Callisthène d'Olynthe (parent et élève d'Aristote), Premigènes de Mitylène (auteur d'un ouvrage sur la gymnastique) et Eudèmes de Rhodes (autre élève d'Aristote auteur d'un ouvrage sur la physique) qui étudia avec soin l'histoire naturelle de l'homme.

Après la mort d'Alexandre, c'est Ptolémée qui gouverne l'Égypte suivi de Philadelphes et Evergètes. Tous les trois ont contribué à la création puis à l'expansion de la bibliothèque d'Alexandrie. Par exemple, Philadelphes enrichit la bibliothèque de nombreux ouvrages anciens, notamment de la plupart des écrits d'Aristote. C'est sur ces bases que sera fondée l'école d'Alexandrie. D'après les témoignages de Celse et de Galien les deux principaux médecins de cette école furent les anatomistes Hérophile (vers 330-320 – vers 260-250 AEC) et Erasistrate (vers 310 – vers 250 AEC). Le grand anatomiste du xvi^e siècle Fallope considère d'ailleurs Hérophile comme le meilleur anatomiste de l'antiquité (Fallope 1561). Il est sans doute le premier à disséquer des cadavres humains de façon systématique et de ce fait, ses descriptions anatomiques ne sont plus basées



FIGURE 1 | Page de titre de *L'histoire des animaux* d'Aristote dans la traduction latine de l'humaniste byzantin Teodoro Gaza (v. 1415-1475) (il s'agit ici de la deuxième édition de 1492 imprimée après celle de 1476). Cette œuvre marquera durablement l'histoire de la biologie et de la médecine. Crédit photographique : P. Mangeat

sur l'analogie avec les animaux comme c'était toujours le cas chez Aristote. Parmi ses nombreuses découvertes, on peut citer celle du duodénum et une description très précise du foie humain. En médecine, sa théorie du pouls le conduit à des recherches de séméiotique qu'il divise en diagnostique, anamnesticque et pronostique, ce qui est déjà très moderne. Erasistrate est encore plus célèbre dans l'histoire de la médecine. Ainsi soigna-t-il avec succès le fils du roi Nicator atteint d'une mélancolie causée par un amour inavoué pour sa belle-mère. Très vite toutefois, il abandonne la pratique de la médecine pour se consacrer à l'anatomie. Ses travaux anatomiques lui permirent de découvrir la continuité entre le cerveau et les nerfs alors qu'on pensait jusqu'alors que ces derniers avaient leur origine dans la dure-mère. Adversaire de la saignée, il privilégie la diète dans le traitement de l'inflammation (ce qui est d'ailleurs préconisé encore aujourd'hui pour certaines inflammations de l'intestin par exemple) et milite pour la nécessité de rechercher les causes d'une maladie pour la soigner. Les successeurs d'Erasistrate ont également fondé une école de médecine dont le siège fut Alexandrie et dont l'influence se propagea dans toute l'Asie mineure.

La théorie médicale de Straton de Lampsaque (? – vers 268 AEC), s'inspire des travaux d'Erasistrate. Dans son explication des phénomènes de la nature basée sur les forces de la matière et des lois éternelles du mouvement, Straton exclut toute intervention divine (dans Cicéron), ce qui en fait un des premiers médecins matérialistes. Parmi les opérations perfectionnées par les chirurgiens de l'école d'Alexandrie, il faut citer celle de la pierre : basée sur les connaissances acquises en anatomie, cette opération a nécessité le perfectionnement d'appareils chirurgicaux et c'est Ammonius (vers 276 AEC), surnommé le lithotomiste, qui inventa un instrument propre à briser la pierre dans la vessie lorsque le calcul était trop gros. Pour résumer, Alexandrie constitua pendant plusieurs siècles la seule académie de médecine et le berceau de l'anatomie.

L'approche empirique, bien qu'employée par de nombreux médecins de l'antiquité a été érigée en système seulement vers 250 AEC. Avant l'école empirique, les découvertes anatomiques sont surtout utilisées pour établir de nouvelles théories sur les fonctions des animaux et de l'homme en situation normale ou pathologique. En imposant des règles précises à l'art de l'observation, l'école empirique est à l'origine de la médecine statistique et par voie de conséquence fonde le concept même de protocole thérapeutique universellement utilisé aujourd'hui. L'expérience se base sur une approche purement inductive. Il faut avoir observé les cas plusieurs fois, et toujours dans les mêmes circonstances, pour

affirmer qu'on les connaît par l'expérience. Cette approche implique aussi un choix judicieux des paramètres à observer. L'expérience acquise par la synthèse des observations effectuées selon ces principes fut nommée expérience acquise par la pratique. Le fondateur de la plus ancienne école empirique est Philinius de Cos (disciple d'Hérophile) dont l'essentiel de la pratique médicale était basée sur l'autopsie et l'expérience. Son successeur, Sérapion d'Alexandrie (environ 200 ans AEC), poussera cette pratique à l'extrême négligeant par là même tous les apports de la physiologie anatomique. Parmi les médecins empiriques il faut également citer Héraclide de Tarente qui est le premier médecin à avoir écrit un ouvrage exclusivement consacré aux médicaments. Il se distingue des autres empiriques par son intérêt pour la recherche des causes de la maladie ayant recours pour cela à l'expérience. Il a aussi écrit sur la préparation et la composition des médicaments (dans *Claudii Galeni De simplicium medicamentorum facultatibus, libri XI* par Galien), ainsi que sur la doctrine des contrepoisons, tels que l'opium, la ciguë et la jusquiame (dans *De antidotis libri duo. ejusdem Galeni de remediis paratu faciliter liber unus, eodem Guinterio andernaco interprete* par Galien). Pour finir, l'école empirique sépare la médecine des écoles de philosophie dont elle était issue à l'origine.

II. La médecine gréco-romaine

Avant les victoires de Lucullus et de Pompée sur les Grecs et les peuples d'Asie mineure, les romains étaient totalement ignorants de la philosophie et de la médecine grecque. C'est dans ce contexte qu'Asclépiade de Bithynie (124-40 AEC) se rend à Rome pour fonder une école de médecine. Farouche adversaire d'Hippocrate, il enrichit la théorie médicale d'un système tout nouveau basé sur la philosophie corpusculaire. Dans ce système, les atomes jusqu'alors considérés comme invariables et indivisibles sont au contraire sans forme et divisibles, et de leur combinaison dépend toute la nature. Ainsi une combinaison harmonieuse de ces corpuscules fondamentaux conduit au développement d'un organisme sain alors que la maladie a pour origine une combinaison contre nature ou anormale de ces éléments. Ce concept de corpuscules fondamentaux déformables et divisibles qui forment la matière vivante est étonnamment proche de celui de cellules (souvenons-nous que la théorie cellulaire a été établie par Schwann et

Schleiden en 1838-1839 puis complétée par Virchow et Remak seulement au milieu du XIX^e siècle). De cette théorie corpusculaire, il découle que les différents types de fièvres (aiguës, intermittentes ou chroniques) dépendent de l'engorgement de corpuscules plus ou moins gros. Sur cette base, Asclépiade sera le premier à établir la classification des maladies en aiguës et chroniques (dans un ouvrage de Coelius Aurelianus). Pour l'art de guérir, Asclépiade s'intéresse à l'état général du malade et obtient des résultats spectaculaires grâce à des régimes, le massage et l'hydrothérapie. Asclépiade fut le fondateur d'une véritable école de médecine et parmi ses nombreux élèves c'est Thémison de Laodicée (123-43 AEC) qui posera le premier les principes de la médecine méthodique.

Une dizaine d'années avant notre ère, le Romain Cornelius Celse (fin du I^{er} siècle AEC au début du I^{er} siècle) rédige le *De re medica* (De la médecine). Cet ouvrage, qui débute par une préface faisant la synthèse de la médecine grecque, traite de l'hygiène des individus sains, des remèdes et de la chirurgie. La thérapeutique de Celse est basée sur la saignée et les lavements. Dans le *De re medica*, c'est le chapitre sur la chirurgie qui occupe la place la plus importante et qui fait état des progrès considérables de cette branche de la médecine. À l'époque de Celse, le chirurgien possède une grande variété d'instruments comme en témoignent les instruments chirurgicaux découverts à Pompéi.

Parallèlement à la médecine, la pharmacie devient une discipline à part entière grâce aux travaux de Dioscoride (vers 40 – vers 90). C'est un grec d'Asie Mineure qui a fait ses études à Alexandrie puis à Athènes où il découvre l'œuvre Théophraste (vers 371 – vers 287 AEC), le père de la botanique et lui-même élève d'Aristote. Médecin militaire, Dioscoride suit les légions romaines dans toute l'Europe ce qui lui permet de recueillir un grand nombre de plantes et d'observations botaniques. Son œuvre majeure, le *Materia medica* (La matière médicale) est la première flore médicale. Elle comprend la description de plus de 600 plantes médicinales dont beaucoup n'étaient pas répertoriées jusqu'alors. Chacune d'elles est décrite, nommée et sa localité géographique indiquée. Dioscoride explique ensuite comment les cueillir, les conserver et les préparer pour un usage médical. Enfin, il commente les essais thérapeutiques qu'il effectue sur lui-même ou les soldats de Néron. Le *Materia medica* est un travail remarquablement original, qui, lorsqu'il sera directement traduit du Grec en Latin et publié tout d'abord à Venise et en France en 1516 (Ermolao Barbaro 1516, Jean Ruel 1516), deviendra la source d'inspiration de la plupart des botanistes et médecins du XVI^e siècle.

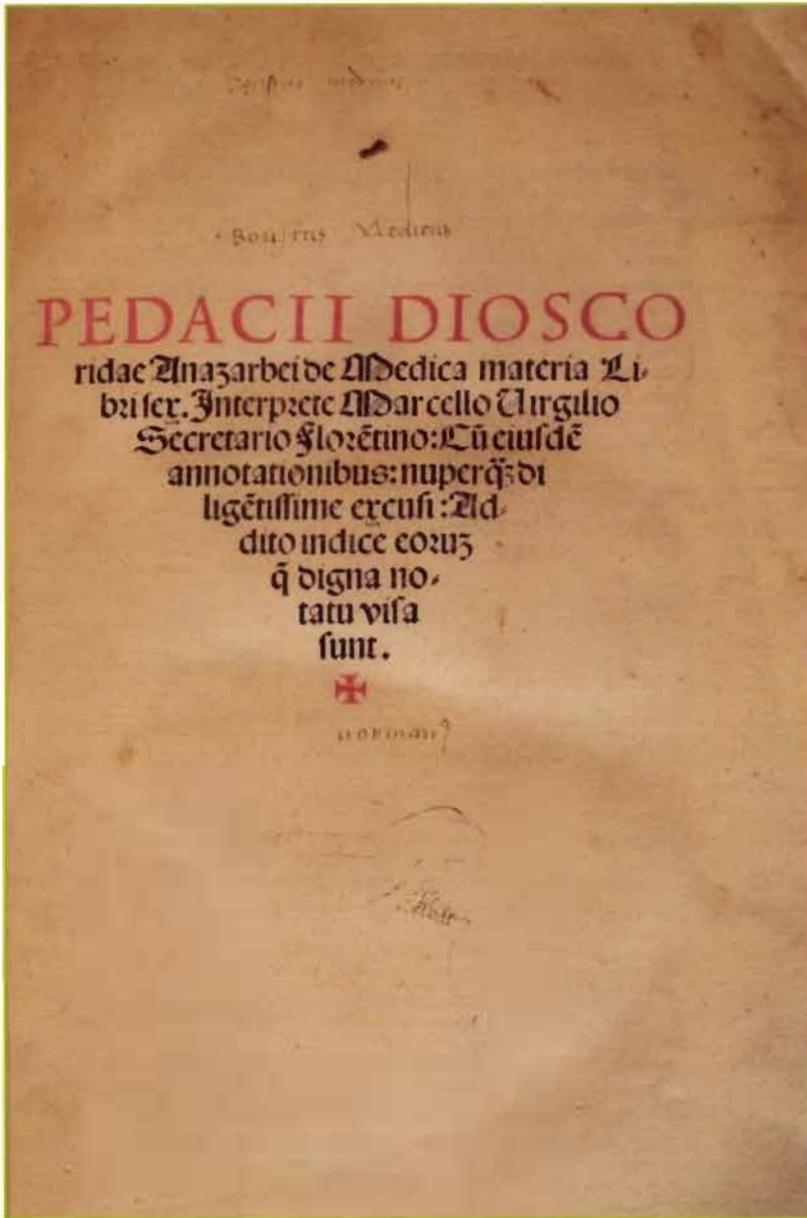


FIGURE 2 | Page de titre de *La matière médicale* de Dioscoride ici dans la traduction du grec en latin de l'humaniste Marcello Virgilio Adriani (1464-1521) secrétaire de Florence. Cette édition, publiée en 1518, fait suite à celles de Jean Ruel et Ermolao Barbaro publiées respectivement à Paris et Venise en 1516.
Crédit photographique : P. Mangeat

Galien (131-200) est sans doute le plus célèbre médecin grec ayant vécu à Rome. Après des études à Pergame puis à Alexandrie, il effectue un voyage de douze ans autour de la Méditerranée pendant lequel il suit les leçons des médecins les plus célèbres. Arrivé à Rome en 164 de notre ère au début du règne de Marc Aurèle, il devient très vite son médecin personnel. Parallèlement à ses activités de médecin, Galien dissèque des animaux et réalise sur le système nerveux d'animaux vivants des expériences qui feront de lui le père de la médecine expérimentale. Comme les médecins de l'école d'Alexandrie, il considère l'anatomie comme la base de la médecine et ses travaux sur le système nerveux l'amènent à conclure que c'est le cerveau qui diffuse l'influx nerveux via les nerfs et il décrit sept paires de nerfs crâniens ainsi que les ganglions du système sympathique. Par des expériences de ligature des nerfs récurrents, il contrôle la voix des animaux. Ce type d'approche fait de Galien un précurseur de la physiologie expérimentale et Charles Richet (prix Nobel de médecine en 1913 pour la découverte de l'anaphylaxie) le considère comme l'un des plus grands physiologistes de tous les temps. En médecine, Galien pense que la plupart des maladies ont pour origine un excès des humeurs qu'il faut combattre par la saignée ou l'usage de purgatifs. Contrairement à Hippocrate, sa thérapeutique repose sur l'utilisation des contraires et son axiome *contraria contrariis curantur* (Les contraires se guérissent par les contraires) deviendra celui des médecins allopathes modernes. En ce qui concerne l'utilisation des médicaments, il étudie les plantes médicinales avec tant de soin que cette partie de la pharmacie s'appelle depuis la galénique. D'un point de vue philosophique, en admettant l'existence d'une force vitale, le *pneuma*, qui contrôle le fonctionnement de l'organisme, Galien peut être considéré comme vitaliste. Son œuvre est en outre influencée par le christianisme naissant ce qui explique pourquoi la pensée médicale de Galien va régenter la médecine jusqu'au *xvi^e* siècle.

Pour résumer, à l'époque de Galien coexistent trois doctrines médicales : l'empirisme qui prétendait s'appuyer exclusivement sur l'observation ; le méthodisme qui cherchait l'origine de toutes les maladies dans le resserrement et le relâchement de corpuscules élémentaires et enfin le dogmatisme, c'est-à-dire la doctrine d'Hippocrate et de Galien qui reposait sur la théorie des humeurs, de leurs qualités élémentaires et des forces de la nature.

Après Galien, on assiste à une dégradation de la médecine gréco-romaine et entre le *iv^e* et le *v^e* siècle, seuls Oribase (vers 325-vers 395) et Coelius Aurelianus (vers 450) contribueront à améliorer la médecine mais surtout en simplifiant et

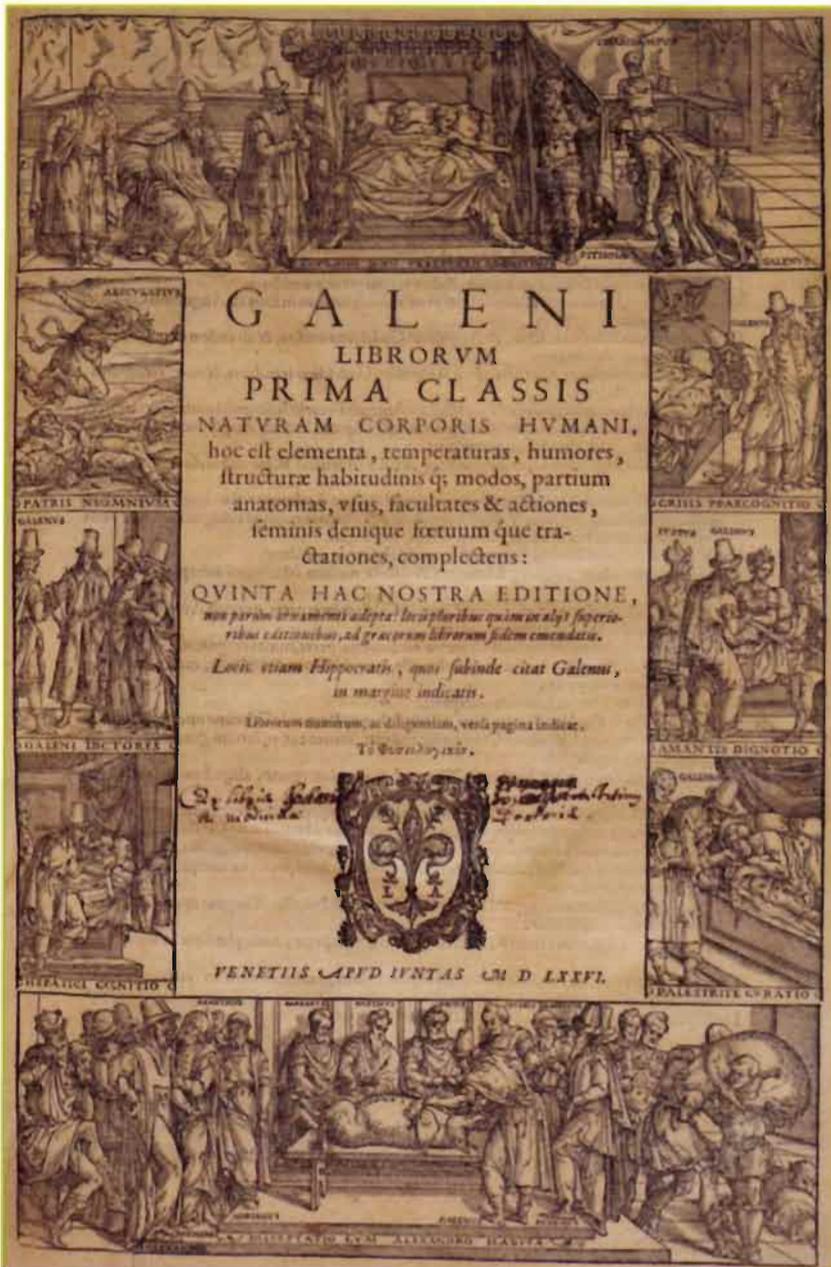


FIGURE 3 | Page de titre d'une des nombreuses éditions latines des œuvres de Galien donnée par Junte à Venise en 1576. On y voit autour du titre, Galien confronté aux principales maladies de l'époque. Crédit photographique : P. Mangeat

en clarifiant l'œuvre de Galien. Enfin, au VII^e siècle, il faut encore citer Paul d'Égine (620-690) qui donnera encore un certain éclat à la chirurgie et à l'obstétrique. Pour qu'une médecine nouvelle voie le jour, il faudra attendre que les manuscrits de l'antiquité soient redécouverts par des érudits capables de les traduire ; ce sera l'œuvre de la Renaissance.

III. La médecine religieuse

Au début de notre ère, les médecins du pourtour méditerranéen vont réintégrer dans la pratique médicale toutes sortes de superstition et de magie. À partir du V^e siècle, les invasions successives finirent d'achever l'intérêt pour les sciences en Occident. Dès le début de l'ère chrétienne, le don de guérison des apôtres par imposition des mains et la transmission de ce pouvoir sacré aux évêques conduisent tout naturellement ces derniers à prendre en charge la guérison des malades. Par exemple, Saint Martin, apôtre des Gaules et évêque de Tours en 371 réalise des guérisons miraculeuses. Après sa mort les miracles continuent autour de son tombeau. Dès lors, beaucoup d'évêques seront considérés comme des saints capables de guérir les malades. Ainsi, c'est sous l'influence de Saint Sacerdos que le roi Childebart et la reine Ultrogothe feront construire l'hôpital Notre-Dame de Lyon qui sera le premier hôpital de France. Les médecins seront par la suite des membres du clergé qui considèrent que les maladies sont provoquées par des démons et de ce fait traitent les malades par l'exorcisme et la prière. Le plus connu est un diacre, nommé Rusticus Helpidius (mort en 533) qui devint le médecin de Théodoric, roi des Ostrogoths. Bien heureusement, quelques manuscrits grecs et latins sont précieusement conservés dans les monastères et c'est surtout dans les couvents Bénédictins que se concentre l'étude des manuscrits de médecine. Dès le VI^e siècle, on y traduit les travaux des médecins grecs et latins épargnés par les barbares et, au VIII^e siècle, les manuscrits sont recopiés et échangés d'un monastère à l'autre. Pendant cette période, les moines sont donc les seuls à connaître quelques bribes de la médecine antique. Sous l'impulsion de Charlemagne (742, 747 ou 748-814), l'enseignement de la calligraphie favorise la multiplication des manuscrits médicaux et en particulier des fragments d'Hippocrate, Celse et Galien, et l'enseignement de la médecine est rendu obligatoire par un capitulaire daté de 805. Très vite, les enseignements

théoriques sont complétés par la pratique et des hôpitaux sont annexés aux monastères. C'est ainsi que la médecine religieuse laisse la place à la médecine monastique.

IV. La médecine monastique

Alcuin (735-804) est l'exemple type du moine savant qui se préoccupe de médecine. À la fin de sa vie, il cultive une grande variété de plantes avec lesquelles il prépare des potions à usage thérapeutique. Il est sans doute un des inspireurs du capitulaire *De Villis* dans lequel les ordonnances sur la botanique et la médecine occupent une place importante. À partir du règne de Charlemagne, presque tous les couvents sont dotés d'un véritable hôpital dans lequel un moine-médecin, disposant généralement de *La médecine* de Celse et du *Traité des simples* de Dioscoride, soigne religieux, pèlerins et indigents. Comme nous l'apprend un texte de Cassiodore écrit au début du VI^e siècle («si la littérature grecque ne vous est pas familière, lisez Dioscoride, Hippocrate, Galien (*la Thérapeutique à Glaucon*), traduits en latin, Coelius Aurelianus et bien d'autres livres que vous trouverez dans la bibliothèque»), les moines-médecins devaient avoir accès et lire les traductions latines d'Hippocrate, Galien et Dioscoride. L'école de médecine de Salerne n'était à l'origine que le simple dispensaire d'un monastère fondé au IX^e siècle, mais elle sera le lien entre la médecine antique et la médecine arabe. C'est cette synthèse qui sera à l'origine du nouvel essor de la médecine occidentale entre le XIII^e et le XIV^e siècle.

V. La médecine arabe

Parallèlement à ce qui se passe en Europe, les Arabes, après la conquête de l'Égypte par Omar mais surtout sous le califat d'Haroun-al-Raschid (765-809), se mettent à cultiver les sciences. Sous ce Califat, des chrétiens syriens vont traduire les auteurs grecs en arabe et ces traductions constitueront la base de l'enseignement médical de l'Égypte musulmane. Le premier écrit de médecine que possèdent les Arabes avait été rédigé par Aaron d'Alexandrie probablement au

début du VIII^e siècle. De tous les médecins arabes de cette période, Mohammed ebn Secharjah Bekr Arrasi plus connu sous le nom de Rhasès (865-932) est sans doute le plus célèbre. Dans le *Hhawi* (ou *Livre de la compréhension*, ouvrage posthume tiré de ses manuscrits), Rhasès fait la synthèse de la science médicale des Arabes et les chapitres consacrés à la séméiotique y sont vraiment remarquables. Rhasès s'est également rendu célèbre par son traité sur la petite vérole et la rougeole. Dans la continuité de Rhasès, le médecin persan Ali ibn Abbas al-Majusi (mort entre 982 et 994) rédige *Le royal* (ouvrage dédié à l'émir de Bagdad, Adad-oddula) qui sera considéré comme l'aboutissement du savoir médical arabe de cette époque.

Aussi célèbre qu'Aristote ou Galien, les travaux de Al-Hussain Abu-Ali Ben Abdallah Ebn Sina connu sous le nom d'Avicenne (980-1037) ont dominé la théorie et la pratique médicale pendant près de 600 ans. Dans son *Canon* («livre des lois médicales»), il explique les phénomènes naturels par des causes naturelles et affirme que c'est seulement par l'expérience qu'il est possible de comprendre la maladie.

Il a été le trait d'union entre la médecine grecque et les débuts de la médecine occidentale moderne.

Parmi tous les états mahométans, c'est l'Espagne avec le califat de Cordoue qui sera le temple des sciences entre le VIII^e et le X^e siècle. Le calife Alhakem fonde à Cordoue une académie qui pendant plusieurs siècles sera la plus célèbre de l'Occident. Ainsi, tous les chrétiens d'Europe intéressés par les sciences vont en pèlerinage à Cordoue qui au X^e siècle renferme la plus grande bibliothèque d'Occident avec ses 250 000 volumes. Nombre de ces ouvrages seront traduits en castillan ou en latin ; par exemple, le *Canon* d'Avicenne sera traduit en latin au XII^e siècle par Gérard de Crémone.

Aucun savant arabe de l'Orient n'a fait autant preuve d'originalité que les Sarazins espagnols Avenzoar (1073-1162) et Averroes (1126-1198). Avenzoar servit sous Ali, gouverneur de Cordoue. Son ouvrage principal *Attaissir* («la facilitation de la thérapeutique et des régimes») est un livre de médecine pratique sur la description des maladies et de leurs traitements. Cet ouvrage fait d'Avenzoar le meilleur clinicien de la médecine en langue arabe, notamment, sa description du comportement suicidaire est une des premières de la littérature médicale. Averroes était médecin de la cour almohade ; il écrira un ouvrage de médecine, le *Colliget* ou «Généralités en médecine» mais il sera surtout l'un des commentateurs les plus brillants de l'œuvre d'Aristote. Au XII^e siècle, vécut un autre

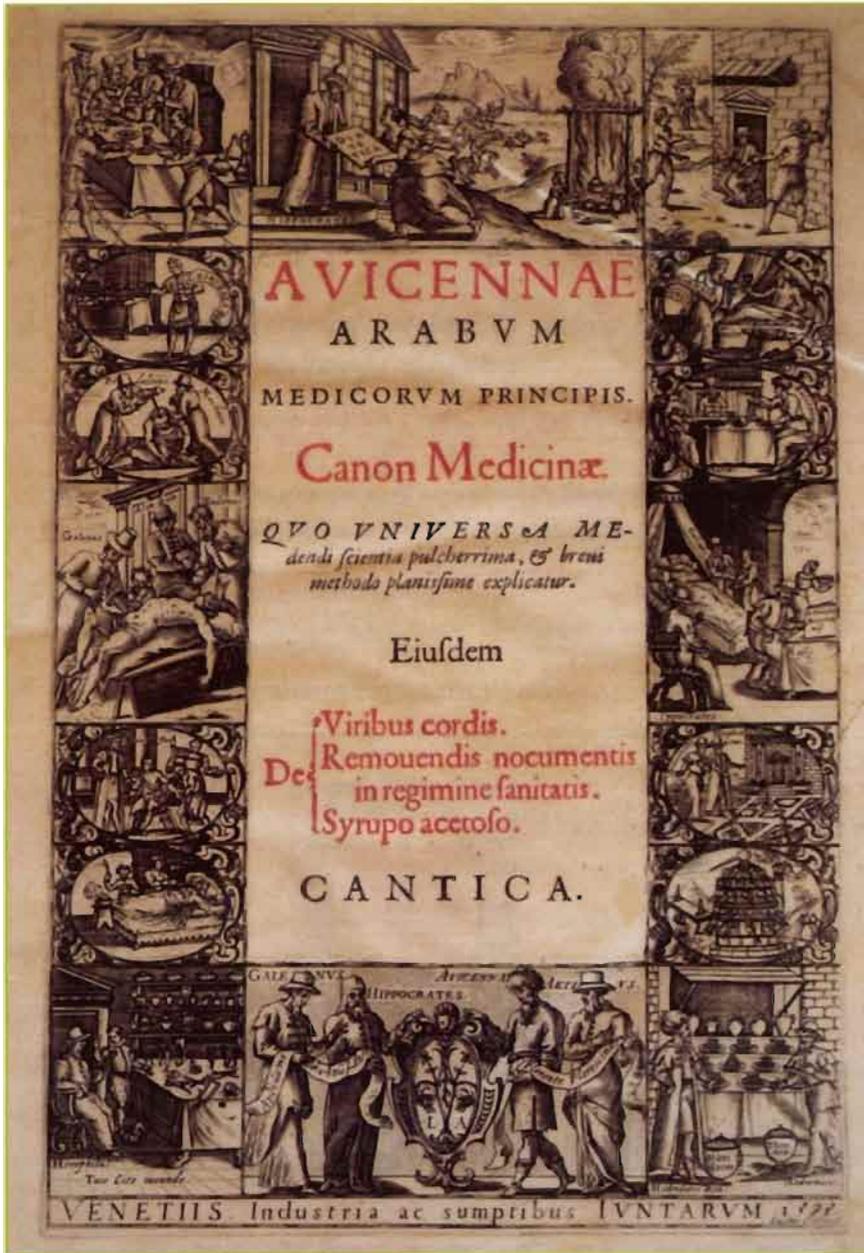


FIGURE 4 | Frontispice d'une des toutes dernières éditions vénitienne des canons d'Avicenne publiées au xvi^e siècle chez Junte. Autour du titre sont figurés les principaux médecins de l'antiquité et des premiers siècles de l'ère chrétienne. Avicenne y est présenté avec le médecin d'origine mésopotamienne Aetius d'Amide (502-575), Galien et Hippocrate. Crédit photographique : P. Mangeat

médecin espagnol nommé Abulcasis. Ce dernier, écrira un ouvrage sur les opérations chirurgicales basé sur la connaissance de l'anatomie, dans lequel il insiste sur l'intérêt de la cautérisation.

Enfin, l'exemple d'Ibn Beithar (1170-1248), le plus savant botaniste du monde arabe, montre un peu plus encore que les médecins arabo-espagnols surpassèrent la plupart des médecins de langue arabe par leur intérêt pour les sciences. Natif de Malaga, son goût pour l'histoire naturelle le conduisit à faire plusieurs voyages en Grèce et en Orient. Les résultats de ces voyages seront la matière d'un grand ouvrage sur les substances médicinales d'origine végétale. Par exemple, il est l'un des premiers à parler des propriétés alimentaires, curatives, préventives et anti-septiques du citron. L'érudit espagnol Marcelino Menéndez Pelayo (1856-1912) le nomme « le Dioscoride du XIII^e siècle ». Dans son ouvrage *Almofridat* (Collection des médicaments et aliments), il corrigera certains passages de Galien, Dioscoride et Oribase. Ainsi, en transmettant à l'Occident les œuvres de la Grèce, enrichies et corrigées par eux, les Arabes contribuèrent de façon significative à la renaissance de la philosophie et de la médecine en Occident.

VI. Le renouveau de la médecine occidentale aux XIII^e et XIV^e siècles

Le soutien des rois de France pour les Universités de Montpellier et de Paris a joué un rôle déterminant dans le renouveau des sciences en augmentant le nombre d'érudits. Sous Philippe-Auguste, il y avait à Paris plus de 2 000 étudiants venus de toute l'Europe, et la rive gauche de la Seine constitua une ville à part ayant sa propre langue, le latin (d'où le nom de quartier latin). C'est en 1231 qu'une bulle du pape Grégoire IX réglemente l'Université de Paris, en même temps qu'elle autorise la création d'une faculté de médecine. Malheureusement, Hippocrate et Galien ne sont pas encore au programme d'études et la bibliothèque ne renferme pas plus d'une vingtaine de volumes. La médecine enseignée à Montpellier est très influencée par les médecins de langue arabe. Arnault de Villeneuve (1245-1313) est sans doute le plus connu des médecins arabisants. D'origine espagnole, il fut le médecin de Pierre III d'Aragon et professeur à l'université de Montpellier à partir de 1285. Parmi ses ouvrages épargnés par

l'inquisition, il faut citer le *Rosarius philosophorum* et le *Flos florum* qui traitent principalement d'alchimie. Ses recherches alchimiques le conduisent à introduire l'usage de l'alcool et de l'essence térébenthine en médecine et c'est lui qui baptisa l'alcool du nom d'eau-de-vie. Il fera aussi de la distillation une pratique courante de la pharmacie. Son ouvrage sur la pratique médicale, le *Breviarium practicae*, est sans doute l'un des meilleurs traités de médecine du Moyen Âge. En Italie, Ugo de Borgognoni (1180-1258) qui est professeur de chirurgie à l'université de Bologne milite en faveur de la réunion immédiate et de l'utilisation d'antiseptiques (l'intérêt de la réunion immédiate sera longuement discuté par le grand chirurgien Montpelliérain Michel Serre en 1837). Son fils, Teodoric (1206-1298), utilisera l'opium et des soporifiques pour anesthésier les malades avant une opération. Toujours en Italie, le cardinal Vitalis du Four (1260-1327) rédige une compilation médicale qui reprend en grande partie le savoir des médecins arabes et Pietro Torrigiano de Torrigiani (vers 1270 – vers 1350) écrit un traité de médecine inspiré des médecins matérialistes de l'antiquité. Ce traité qui contient les recherches scolastiques les plus subtiles dans tous les domaines de la médecine deviendra au xv^e siècle l'ouvrage de référence pour l'enseignement de la médecine dans de nombreuses universités. Au début du xiv^e siècle, on assiste également à un renouveau de l'anatomie et de la chirurgie sous l'impulsion de Guy de Chauliac (1298-1368). Après des études à Montpellier puis à Bologne, il revient en France où il sera le médecin des Papes Clément VI, Innocent V et Urbain V. Il décrira avec beaucoup de précision l'épidémie de peste qui décime la ville d'Avignon en 1348. En 1363, il publie son grand traité de chirurgie, *Inventorium sive collectorium artis chirurgicalis medicinae* (La grande chirurgie) qui sera étudié et utilisé par les étudiants de médecine jusqu'au xviii^e siècle. Ce livre est en fait une compilation des auteurs grecs et arabes mais il est rédigé dans un style concis et clair. C'est ainsi que s'ébauche le retour du savoir médical des Grecs et des Arabes à la fin du xiii^e siècle.

VII. La renaissance : le siècle de l'anatomie et de la médecine humaniste

La prise de Constantinople par les Turcs (1453), pousse les savants byzantins vers l'Occident où ils amènent avec eux de nombreux manuscrits. Dans toute

l'Europe, on commence à traduire du grec en latin les manuscrits importés de Constantinople ainsi que ceux rapportés par les croisades et qui constituaient la richesse des bibliothèques monastiques. Les médecins qui apprennent le grec font connaître à l'occident les œuvres originales d'Hippocrate à Paul d'Égine. En même temps, la découverte de l'imprimerie va permettre leur diffusion rapide. Entre 1450 et 1500, environ 13 000 incunables seront ainsi diffusés dans toute l'Europe. Sur la base de ce savoir plus largement disponible, les démonstrations anatomiques sur cadavres vont devenir de plus en plus fréquentes et les ouvrages d'anatomie l'essentiel de la littérature médicale. Léonard de Vinci, Michel Ange, Raphaël et Albrecht Dürer étudient l'anatomie. Vésale (1514-1564), le fondateur de l'anatomie moderne, fait illustrer son *De corporis humani fabrica* par Calcar, un élève du Titien. La multiplication des dissections anatomiques témoigne d'un intérêt nouveau pour la recherche. Ainsi, Jacques Dubois, dit Sylvius (1478-1555) utilise des cadavres humains pour ses leçons de dissection. Il effectue des injections pour l'étude des vaisseaux et établit la première nomenclature anatomique. Dans l'amphithéâtre d'anatomie de Montpellier fondée en 1529, Guillaume Rondelet (1507-1566) enseigne également l'anatomie humaine en disséquant des cadavres. Il demande à son ami le naturaliste Fontanon l'autorisation de disséquer son corps après sa mort, et, sur son cadavre, il découvre la substance mamelonnée du rein. Il étudie devant ses élèves le placenta commun de jumeaux et son enseignement sera suivi par les plus importants médecins et botanistes de l'époque. Charles Etienne (1503-1564) rédige un traité d'anatomie humaine dans lequel les nerfs crâniens sont pour la première fois décrits correctement et où le grand sympathique est différencié des pneumogastriques et où sont figurées les valvules veineuses qui seront redécouvertes vingt ans plus tard par Fabrice d'Aquapendente. Enfin, Michel Servet (1509-1553), théologien protestant et docteur en médecine de l'Université de Padoue publie à Vienne en 1553 le *Christianismi Restitutio* (Restauration du Christianisme), qui lui valut d'être brûlé vif, à Genève, sur l'ordre de Calvin. C'est dans le livre V de cet ouvrage, dont deux exemplaires furent sauvés de la destruction, que se trouve la première description de la petite circulation ou circulation pulmonaire faisant de Servet le précurseur de William Harvey (1578-1657) qui découvrira la circulation du sang presque un siècle plus tard. Les progrès de l'anatomie ont un lien direct avec ceux de la chirurgie de la renaissance. Ainsi, Ambroise Paré (1510-1590) réalise la première désarticulation du coude, renonce à la technique de cautérisation à l'huile bouillante ou au fer rouge pour la ligature, découvre un

nouveau procédé pour l'extraction des projectiles et pratique la première amputation de la cuisse. Son étude « Sur les plaies par arquebuses » (publiée dans ses Œuvres complètes) sera révolutionnaire. Peu après, il publie *De la génération de l'homme et manière d'extraire les enfants du ventre de leur mère*. Devenu, en 1575, premier chirurgien du roi Henri III, il fait paraître ses œuvres complètes. Après avoir été simple barbier, il révolutionne la chirurgie et l'obstétrique et crée de toutes pièces la chirurgie militaire. Malheureusement, la médecine clinique de la fin du Moyen Âge est toujours empreinte d'alchimie, d'astrologie et de magie comme c'est le cas chez Paracelse (1493-1541). Le seul mérite de ce dernier est d'avoir donné, en tant qu'alchimiste, une certaine impulsion à l'emploi des substances chimiques en thérapeutique. C'est ainsi que Joseph Duchenne (1546-1609) sera un farouche partisan des médicaments chimiques et plus particulièrement de l'antimoine.

Pendant la même période, l'intérêt de certains médecins pour le grec conduit à la redécouverte des écrits des écoles de Cos, d'Alexandrie, de Rome et de Byzance (voir *supra*). C'est le début de la médecine humaniste. Parmi les médecins humanistes il faut citer Symphorien Champier (1471-1538), François Rabelais (1494-1553), Jean Fernel (1497-1558). Ce dernier écrira un traité de médecine (*Universa medicina*) qui bien qu'un simple inventaire de la médecine médiévale sera le point de départ d'une ère nouvelle. En se posant la question de comprendre comment fonctionnent les organes, il est à l'origine de la physiologie moderne. En France, le plus grand médecin de la renaissance est sans nul doute Guillaume Baillou (1538-1616) qui durant toute sa vie, recueillera ses observations médicales quotidiennes. À la manière d'Hippocrate, il essaie de découvrir la cause des épidémies. Dans le même temps, il donne une description très précise de certaines maladies épidémiques comme la rougeole et la variole. En Italie, c'est Fracastor (1478 ou 83-1553) qui sera le plus digne représentant de la médecine humaniste. Dans son ouvrage *De contagione et contagiosis morbis* (De la contagion et des maladies contagieuses) paru en 1546, Fracastor propose une théorie sur la contagion dans laquelle les maladies se propagent d'un individu à un autre via des organismes vivants extrêmement petits, les *seminaria contagionis*. Ainsi, seront posées les bases de l'épidémiologie au milieu du XVI^e siècle. C'est Antoni van Leeuwenhoek (1632-1723) qui, grâce à l'utilisation du microscope, confirmera l'intuition de Fracastor en 1674.

La pharmacie fait également des progrès notamment grâce aux travaux botaniques de Garcia de Orta (1501-1568), Jacques Dalechamp (1513-1588),

Charles de l'Ecluse (1526-1609), Rembert Dodoens (1517-1585) et Mathias de Lobel (1538-1616) qui font connaître des dizaines de plantes nouvelles parmi lesquelles de nombreuses plantes médicinales. Par exemple, l'if à partir duquel sera extrait le taxol quatre siècles plus tard, est figuré pour la première fois dans l'*Icones Stirpium* publié par Mathias de Lobel et Pierre Pena en 1591. Enfin, la chimie qui commence à se séparer de l'alchimie sera à l'origine de la médecine chimiatrice et de certaines grandes découvertes médicales des siècles suivants.

VIII. Le XVII^e siècle

Avec la création des grands établissements scientifiques, en France, le jardin du roi (1626) et l'académie des sciences (1666), en Angleterre, la Royal Society (1660), le XVII^e siècle inaugure les temps modernes de la science et de la médecine. Dans ce contexte, la découverte de la circulation du sang peut être considérée comme l'un des événements scientifiques majeurs du XVII^e siècle. Nous avons vu que cette découverte avait été préparée par Michel Servet qui avait fait connaître la circulation pulmonaire. Mais la découverte de la grande circulation sera faite par William Harvey qui publia ses observations en 1626 dans un ouvrage intitulé *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus* (Exercice anatomique sur les mouvements du cœur et du sang chez les animaux). C'est par une approche expérimentale digne d'un physiologiste moderne qu'Harvey démontrera que l'ensemble du système circulatoire (cœur, artères et veines) est connecté et que le sang y est lancé par les artères et qu'il en revient par les veines. Dans un même temps, il montre que le cœur est un muscle creux fonctionnant à la manière d'une pompe aspirante et foulante. Enfin, il met en évidence le rôle des valvules du cœur et de celles des veines. Sans avoir pu observer les capillaires, il a l'intuition géniale que les systèmes artériels et veineux communiquent ; ceci sera démontré par Marcello Malpighi (1628-1694) en 1661. Bien sûr cette découverte suscitera des oppositions farouches notamment celles de Jean Riolan (1577-1657) auquel Harvey répondra par un des plus beaux textes de la littérature scientifique de l'époque (Harvey 1649). Cette découverte, en effet, remet en cause tout le dogme humoral de Galien qui représentait jusque-là le socle de la pratique médicale. En France, c'est sous l'impulsion de Louis XIV

que sera officiellement enseignée la circulation du sang et cet enseignement sera assuré par le chirurgien Pierre Dionis (1658-1718) au jardin du roi.

La mise au point du microscope constitue le deuxième événement majeur du xvii^e siècle. Grâce à son utilisation, Redi (1626-1697), Malpighi et Leeuwenhoek vont créer trois disciplines scientifiques nouvelles : la parasitologie, l'histologie et la microbiologie qui vont révolutionner les sciences médicales. Le xvii^e siècle voit aussi se développer l'épidémiologie dont les précurseurs furent Baillou et Fracastor (voir supra). Parallèlement à l'émergence de ces nouvelles disciplines médicales, des anatomistes de talent continuent de préciser les structures anatomiques du corps humain. Dans la deuxième moitié du xvii^e siècle, Raymond Vieussens (1641-1715) donne une description fidèle du cerveau, du système nerveux et du cœur (Vieussens 1684, 1705). De nombreuses régions de ces différents organes portent d'ailleurs son nom.

Les travaux scientifiques et la philosophie de Descartes (1596-1650) vont influencer un courant médical qui considère le corps comme une machine (iatrophysique). Mais la découverte des glandes sécrétoires et des grandes fonctions (respiration, digestion...) va être à l'origine d'une des principales doctrines médicales du xvii^e, la médecine chimique ou iatrochimie. En France, c'est le médecin Montpelliérain Lazare Rivière (1589-1665) qui va développer l'utilisation de l'antimoine et peu à peu la pharmacie chimique supplante la pharmacie galénique. Jean-Baptiste van Helmont (1579-1644) fut le véritable précurseur de l'iatrochimie. Ses concepts peuvent se résumer ainsi : les êtres vivants ayant été créés par Dieu, l'âme est unie au corps par un principe vital l'archée qui contrôle des principes vitaux secondaires. Cet ensemble de forces vitales permet la formation des organes et en assure le bon fonctionnement via des ferments. Ainsi, c'est un déséquilibre des archées qui cause les maladies et c'est en rétablissant l'équilibre des archées que certaines substances chimiques soignent les maladies. Cette conception, qui est également à l'origine du Vitalisme, sera reprise et complétée par Georg Ernst Stahl (1659-1734) dans la première moitié du xviii^e siècle. Pour Stahl, la vie est en quelque sorte la préservation des fluides corporels (pourtant corruptibles) de la corruption par le mouvement qui devient l'instrument de la vie « ce qui conserve tout le corps, le mouvement, est une chose tout à fait étrangère à l'essence et au caractère du corps, mais jumelle de l'essence de l'âme, c'est-à-dire incorporelle en soi, et capable d'agir sur le corps » (Stahl 1706). Ainsi, si le mouvement par lequel s'accomplit la vie ou la conservation du corps est une chose incorporelle, il lui faut une cause de même nature,

également incorporelle. L'agent et l'acte étant indissociables s'il y a mouvement, il existe nécessairement une force motrice ; or il n'existe qu'une force de nature incorporelle : c'est l'âme (Stahl 1706).

IX. Du XVIII^e au XX^e siècle

À côté du courant vitaliste initié par Stahl, les sciences vont prendre un essor considérable dans toute l'Europe. Cet élan profite à la médecine et en particulier à l'anatomie humaine qui bénéficie des apports de l'anatomie comparée. Parmi les anatomistes, il faut citer Sénac (1690-1770) pour ses études sur le cœur et Vicq d'Azyr (1748-1794) pour ses travaux sur l'anatomie du cerveau, mais surtout pour avoir posé les bases théoriques de l'anatomie comparée et de l'anatomie physiologique (Vicq d'Azyr 1805). Avec Nicolas Andry, la parasitologie est érigée en système et la nosologie fait son entrée en médecine avec le naturaliste et médecin montpelliérain François Boissier de Sauvages de Lacroix (1706-1767). Le 14 mai 1796, Edward Jenner effectue la première inoculation du vaccin contre la variole. Il prélève le pus d'une pustule de la main d'une paysanne contaminée par sa vache et l'inocule à un garçon de 8 ans qui n'avait jamais été en contact avec la variole. Au dixième jour, l'enfant présente une pustule vaccinale au point d'inoculation, qui guérit sans incident. Ensuite, Jenner lui fit subir une deuxième variolisation, qui n'eut plus aucun effet. En Italie, Jean-Baptiste Morgagni (1682-1771) dans son *De sedibus et causis morborum per anatomem indagatis* (Recherches anatomiques sur le siège et les causes des maladies) fonde l'anatomie pathologique. À sa suite, Xavier Bichat (1771-1802) établit la notion de tissu et décompose les organes en leurs tissus élémentaires (Bichat 1799). Malgré sa mort précoce à l'âge de 31 ans, il aura le temps de fonder l'anatomie générale et de révolutionner la physiologie et l'anatomie pathologique.

Dans le même temps, la chimie et la physiologie connaissent avec Lavoisier (1743-1794) une véritable révolution. En montrant que la respiration est une combustion au cours de laquelle le poumon fixe l'oxygène sur le sang, Lavoisier ouvre la voie à la découverte que c'est cette même combustion dans les différents tissus qui produit la chaleur animale. La physiologie de Lavoisier sonne ainsi le glas de la théorie du phlogistique défendue par Stahl et qui régnait alors en maîtresse dans la plupart des écoles de médecine. C'est dans ce contexte que

naissait à Montpellier une doctrine médicale pour le moins étonnante. Sous l'impulsion de Théophile Bordeu (1722-1776) et Paul-Joseph Barthez (1734-1806) va se développer l'idée d'un principe vital (de nature différente des propriétés physico-chimique de la matière) régulant les fonctions organiques et luttant contre la maladie. C'est ce qu'on appellera le vitalisme Montpellierain qui restera, jusqu'à la fin du XIX^e siècle, la doctrine dominante de la faculté de médecine de Montpellier. Pour Bordeu, la vie est la résultante de l'interaction harmonieuse des organes sous le contrôle du tissu muqueux. En d'autres termes, chaque organe possède une existence sociale autonome coordonnée et protégée par une force vitale qui lui est propre, l'ensemble de l'organisme fonctionnant comme un système fédératif. Barthez pousse encore plus loin cette idée en imaginant un principe vital commun à tout l'organisme, qu'il distingue de l'âme car la vie des organes est indépendante de la volonté (Barthez 1773, 1778). Cette force vitale (qui constitue l'énergie vivante de la matière organique) est capable de défendre les êtres vivants contre les dérèglements internes et les agressions extérieures. Par certains aspects, le principe vital de Barthez se rapproche beaucoup du concept de système immunitaire dont la découverte sera commencée par Jenner, expliquée par Pasteur (1822-1895) puis complétée par Ilya Mechnikov (1845-1916) qui proposera une théorie « cellulaire » de l'immunité faisant intervenir des cellules spécialisées. Sous l'influence de Lavoisier et en réaction aux hautes conceptions doctrinales de Barthez, se développe alors à Paris, un courant fortement matérialiste dont le chef de file fut Cabanis (1757-1808). Médecin, professeur à la Faculté de Paris, membre du conseil des Cinq-Cents et plus tard sénateur de l'Empire, Cabanis est l'exemple type du médecin athée. Il affirme que les sentiments moraux prennent leur origine dans l'état physique des organes. Par exemple, la pensée serait une sécrétion du cerveau au même titre que le foie sécrète de la bile (« nous concluons, avec la même certitude, que le cerveau digère en quelque sorte les impressions, qu'il fait organiquement la sécrétion de la pensée » Cabanis, 1802). Par ailleurs, Cabanis considère que les espèces dérivent les unes des autres grâce à des modifications entraînées par l'apparition d'usages nouveaux, produisant à la longue et par leur seul moyen au travers des générations, des conformations nouvelles. Ces idées, tout d'abord exposées dans une suite de mémoires dont le premier remonte à 1796, furent publiées en 1802 sous le titre *Rapport du physique et du moral de l'homme*. Dans cet ouvrage, Cabanis développe donc une thèse selon laquelle tout est matière, tout vient des sens, tout est physique, et rien n'existe au-delà, rejoignant en cela

les médecins matérialistes de l'antiquité. Il est vraisemblable que Lamarck (1744-1829) reprendra à son compte les orientations données par Cabanis. Influencé par ce dernier, il accorde un rôle déterminant aux changements que peuvent subir les espèces, à des habitudes nouvelles, qui entraîneraient la formation d'organes nouveaux par modifications de structures ancestrales. Deux fluides, selon Lamarck, animent les molécules vivantes : la chaleur et l'électricité. La chaleur dilate les molécules les éloignant les unes des autres sans détruire leur cohésion ce qui a pour conséquence de tendre les tissus vivants (phénomène nommé orgasme par Lamarck). Cet orgasme est un état d'équilibre instable entre la cohésion des molécules vivantes et la chaleur, et de cet état naît l'irritabilité des tissus. Sous l'influence stimulante du milieu, de la volonté ou de l'usage, cette irritabilité se concentre en certains points rompant l'équilibre. Ainsi, l'orgasme cesse et le tissu se contracte pour reprendre sa forme initiale. De la même façon que le défaut de stimuli ou de l'utilisation d'un organe conduisent à sa régression voire sa disparition, son activation répétée y concentre « des fluides subtils » capables de le développer et de le modifier (Lamarck 1809). C'est cette théorie de la morphogénèse qui conduit Lamarck à la conclusion que si la vie est de nature purement physico-chimique et si les transformations qu'elle subit le sont aussi, alors au même titre que la physique et la chimie son étude nécessite de créer une nouvelle discipline qu'il nomme Biologie. C'est dans son *Hydrogéologie* publié en janvier 1802 que Lamarck emploie le terme de « biologie » pour la première fois. Dans un autre ouvrage paru la même année, il définira ce terme avec une clarté et une modernité étonnante : « C'est (la biologie) une des trois parties de la physique terrestre ; elle comprend tout ce qui a rapport aux corps vivants, et particulièrement à leur organisation, à ses développements, à sa composition croissante avec l'exercice prolongé des mouvements de la vie, à sa tendance à créer des organes spéciaux, à les isoler, à en centraliser l'action dans un foyer, etc. » (Lamarck 1802). Cette définition est d'autant plus remarquable, qu'elle intègre déjà de nombreux champs sous-disciplinaires de la biologie moderne (e.g. biologie du développement, régionalisation cellulaire, tissulaire et organogénèse).

La biologie puis la biologie évolutive (ou biologie évolutionniste) ont donc été fortement influencées par la doctrine médicale de Cabanis et des idées assez proches seront également développées en Angleterre par un autre médecin, Erasme Darwin (1731-1802). Ce dernier publiera sa *Zoonomia* entre 1794 et

1798, ouvrage dans lequel il anticipe l'idée de la survie du plus fort au travers de sa descendance (Darwin 1794).

Pour les sciences de la nature, le XIX^e siècle commence donc par une manière tout à fait originale d'aborder l'histoire de la vie. Cette nouvelle approche de la nature aboutira en 1800 au premier discours scientifique sur l'évolution des espèces. Ce discours, prononcé par Lamarck dans le grand amphithéâtre du Muséum National d'Histoire Naturelle de Paris, sera l'acte fondateur du transformisme scientifique. Également professeur au Muséum, Etienne Geoffroy Saint Hilaire (1772-1844) fait faire des progrès considérables à l'anatomie comparée. Il montre en particulier, l'importance de l'embryologie et établit la loi des connexions (Geoffroy Saint Hilaire 1819); en même temps il crée la tératologie c'est-à-dire l'étude des monstres.

À la même époque, Magendie (1783-1855), fonde la physiologie expérimentale. Plus tard, Claude Bernard (1813-1878) qui fut son élève, développe la physiologie générale et avec la découverte de la fonction glycogénique du foie (Bernard 1853) établit le concept d'homéostasie. Ce concept aura une influence considérable sur la recherche biomédicale. Il est l'acte fondateur de la physiopathologie moderne.

C'est aussi au XIX^e siècle que s'individualise de façon définitive la plupart des sous-disciplines médicales. Parmi elles, la microbiologie fera des progrès considérables grâce aux travaux de Louis Pasteur. En étudiant les causes de la fièvre puerpérale, Ignace Philippe Semmelweis (1818-1865) sera le premier à préconiser l'utilisation d'une solution d'hypochlorite de calcium pour le lavage des mains du médecin avant l'accouchement. Malgré des résultats spectaculaires (le taux de mortalité après l'accouchement passa de 12 % à 1,3 %), les travaux de Semmelweis n'eurent que très peu d'échos sur la pratique médicale et c'est seulement à la fin du XIX^e siècle que, l'aseptie sera pratiquée dans les blocs opératoires de nombreux hôpitaux. Ce courant, aboutira à l'une des plus importantes découvertes médicales du XX^e siècle, celle de la pénicilline par Alexander Fleming en 1929 (Fleming 1929).

Dans le même temps, Marey (1830-1904) réussit à photographier le mouvement des animaux et en collaboration avec Chauveau (1827-1917) réalise le premier enregistrement graphique des mouvements du cœur. Ces travaux ouvrent la voie à Louis Lumière qui, en 1895, invente le cinématographe. Couplées à des microscopes de plus en plus performants, les caméras permettent aujourd'hui de visualiser le mouvement de molécules uniques dans des cellules

vivantes. Toujours dans cette deuxième moitié du XIX^e siècle, Duchenne de Boulogne (1806-1875) utilisera l'électricité pour le diagnostic et le traitement des maladies nerveuses et musculaires. Enfin, c'est Jean-Marie Charcot (1825-1895), qui en continuant les travaux de Duchenne de Boulogne sera à l'origine du traitement rationnel des maladies nerveuses et ses leçons du mardi à la Salpêtrière poseront les bases de la neurologie moderne.

Parallèlement à ces progrès de la médecine, l'idée d'évolution biologique introduite par Cabanis, Lamarck et Erasme Darwin trouve son point culminant dans la publication de l'origine des espèces en 1859. Son auteur, Charles Darwin (1809-1882), expose dans cet ouvrage une thèse qui place la sélection naturelle au cœur du mécanisme de l'évolution biologique (Darwin 1859). Nous venons de voir l'influence de Cabanis sur le cheminement intellectuel de Lamarck, sans doute en a-t-il été de même pour Darwin avec son grand-père. L'idée d'évolution biologique trouve ainsi son origine dans la pensée des médecins matérialistes de la fin du XVIII^e siècle. Nous verrons, qu'un aller-retour est possible entre médecine et biologie évolutive, l'une alimentant les progrès de l'autre et réciproquement.

L'anatomie pathologique jouera aussi un rôle déterminant dans les progrès de la médecine. Son origine remonte à la fin du XVII^e siècle avec la publication du *Sepulchretum* (ou Cimetière) de Théophile Bonet (1620-1689) en 1679. Dans cet ouvrage, Bonet promet ni plus ni moins de révéler par le scalpel, les causes cachées de toutes les maladies du corps humain. Ce recueil d'observations servit de point de départ à l'ouvrage de Morgagni (voir supra) qui s'attacha à rechercher, non seulement les causes, mais aussi le siège des maladies. Depuis cette époque, l'anatomie pathologique enrichie par les travaux de Bichat, est devenue une science nouvelle pour laquelle il n'y a pas de maladie sans une altération quelconque de l'organe malade. Mais ces altérations n'étant pas toujours décelables à cause des moyens techniques toujours trop limités, elles le deviendront nécessairement avec l'amélioration des techniques d'investigation. Ainsi, en développant l'approche réductionniste, l'anatomie pathologique est à l'origine d'un courant qui, en passant par la physiopathologie, l'anatomie microscopique et la pathologie cellulaire, conduira dans la deuxième moitié du XX^e siècle à l'anatomopathologie génétique et moléculaire. À chacune de ces étapes, ce sont surtout les progrès de la physique, de la chimie et des différentes sous-disciplines de la biologie qui alimenteront la médecine en précisant toujours un peu mieux l'origine et la cause des maladies. Par exemple, les progrès de la physique ont

conduit à la mise au point d'appareils d'imagerie médicale de plus en plus performants et par là même à une remarquable amélioration de l'observation des organes et du diagnostic précoce. Les travaux de Mendel (1866), qui posent les bases théoriques de la génétique, combinés avec la découverte de la structure de l'ADN (Watson & Crick 1953) et l'aide de l'informatique, ont ouvert la voie à la génétique médicale et le séquençage du génome humain pourrait être regardé comme une formidable anatomie de l'homme à l'échelle moléculaire.

C'est donc en s'appuyant sur les acquis du XIX^e siècle, mais aussi grâce aux extraordinaires innovations technologiques qui se sont produites depuis l'ère industrielle que la médecine du XX^e connaîtra un essor considérable. Alimenté par les progrès de la biologie cellulaire et moléculaire et de la biochimie, les mécanismes moléculaires à l'origine de certaines maladies commencent ainsi à être mieux connus. À titre d'exemple, la découverte des oncogènes par Stehelin, Varmus & Bishop (1976), puis des gènes suppresseurs de tumeurs par Friend *et al.* (1986) ont été des étapes clés pour une meilleure compréhension des processus de cancérisation. Ce type de données est à l'origine d'un basculement conceptuel qui recentre l'origine des maladies au plus profond de l'organisme et détourne la médecine du débat séculaire entre contagion et infection. Les maladies génétiques (*e.g.* myopathies), les cancers, les maladies neurodégénératives (*e.g.* maladie d'Alzheimer) sont ainsi devenues les nouvelles cibles de la médecine à la fin du XX^e siècle.

X. Le cancer, un défi majeur pour la médecine moderne

Malgré l'origine environnementale (amiante, cigarettes) ou virale (virus oncogènes) de certains cancers, cette pathologie est l'exemple type de l'ennemi interne qu'il faut vaincre à tout prix. Par sa complexité le cancer est devenu l'un des principaux enjeux de la recherche biomédicale. Depuis 1900, plusieurs millions d'articles ont été publiés sur ce sujet et pourtant, malgré l'aide directe ou indirecte de toutes les disciplines scientifiques, la question du cancer reste complètement ouverte. Parmi la multitude des voies de recherche développées pour tenter de comprendre la cancérogenèse, une approche originale a consisté à décrire la progression tumorale comme un processus darwinien. Dans cette

optique, la sélection des cellules cancéreuses et leur évolution représentent le mécanisme fondamental par lequel le caractère tumoral s'impose au sein d'un mélange complexe de populations cellulaires non tumorales. Les tissus animaux sont, en effet, constitués de populations cellulaires possédant des caractéristiques morphologiques et fonctionnelles très différentes. Ces cellules dialoguent, coopèrent ou s'affrontent en permanence (comme dans un écosystème) et c'est de la nature et de la qualité de ce dialogue que dépend le destin individuel de chaque cellule au sein d'un tissu, d'une tumeur ou d'une tumeur au sein d'un tissu. À titre d'exemple, les forces exercées par une tumeur bénigne sur les tissus sains qui l'entourent sont toujours inférieures aux forces exercées par ces derniers sur la tumeur alors que ce rapport est complètement inversé dans le cas d'une tumeur maligne. Cette différence a pour conséquence directe de circonscrire la tumeur bénigne par un environnement cellulaire favorable alors qu'une tumeur cancéreuse se développe, échappe au système immunitaire, s'étend et finit par coloniser de nombreux tissus et organes.

Il se trouve que pour des raisons liées à la nature des concepts qu'ils manipulent, les biologistes de l'évolution ont développé des outils (le plus souvent mathématiques et statistiques) et des concepts qui devraient permettre de mieux comprendre le comportement des populations cellulaires normales et pathologiques lorsqu'elles se trouvent en compétition pour l'utilisation des ressources de l'organisme. De telles approches commencent à être utilisées avec succès pour modéliser la progression tumorale. Elles pourraient également être très utiles pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques considérant le développement des cellules cancéreuses comme un processus darwinien de sélection naturelle. À la fin du XVIII^e siècle, la biologie et la biologie évolutive naissent de la médecine matérialiste, c'est aujourd'hui leurs avancées conceptuelles et factuelles qui permettront peut-être de mieux cerner et combattre le cancer.

XI. Le XXI^e siècle : l'ère de la médecine postgénomique

Depuis la fin du séquençage du génome humain en 2004, de nombreux autres génomes ont été séquencés mais ce grand projet à l'échelle du vivant ne constitue qu'une étape dans la compréhension des phénomènes biologiques.

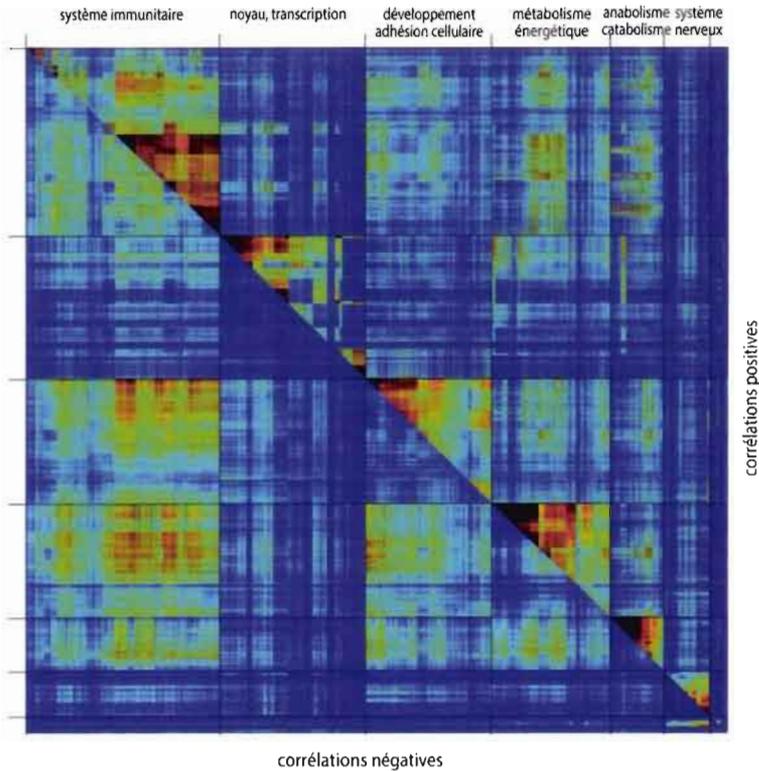


FIGURE 5 | Un exemple type de données postgénomiques ; ici, l'analyse de nombreux profils d'expression obtenus dans différentes conditions biologiques et permettant de visualiser le comportement collectif des gènes.

Dans cet exemple, les corrélations positives et négatives entre 13 000 gènes de souris, observées sur 500 conditions biologiques, ont été regroupées et font apparaître six grandes régions caractérisées par leur fonction physiologique (puce Affymetrix Mouse Expression 430A Array). Ce type d'analyse est impossible sans ordinateur.

Analyses réalisées par M. Bellis.

L'ère postgénomique qui démarre a pour but d'arriver à comprendre les mécanismes de la vie à partir de l'analyse informatique des données issues de l'analyse des génomes.

Au travers des premières données postgénomiques se dégagent de nouveaux scénarii sur les propriétés intrinsèques du vivant ; auto-organisation, ordre par fluctuation, régulations épigénétiques sont autant de concepts qui vont durablement modifier notre conception de la vie.

Conclusion

En fait une nouvelle époque s'annonce, de laquelle pourrait enfin sortir la connaissance des lois qui régissent les phénomènes de l'organisation normale ou pathologique. À cette période seulement pourra succéder une théorie susceptible de faire la synthèse des sciences de la vie et de la nature. Alors la médecine aura perdu son caractère conjectural. Considérées de ce point de vue, les tentatives faites jusqu'ici pour théoriser nos connaissances n'ont pas encore abouties. Espérons que l'ère postgénomique qui s'amorce contribuera à franchir ce pas...

Références

- Aristote. 1879.** *Métaphysique d'Aristote*. Traduite en français avec des notes perpétuelles par J. Barthélemy-Saint-Hilaire. Paris, Germer-Baillièere et Cie.
- Aristote. 1926.** *Physique*. Paris, Les Belles Lettres. 1926.
- Aristote. 2005.** *De la génération et de la corruption*. Paris, Les Belles Lettres.
- Barbaro, H. 1516.** *In hoc volumine haec continentur, J.B. Egnatii Veneti in Dioscoridam, ab Hermolao barbaro translatum, adnotamenta quibus morborum et remediorum vocabula obscuriora in usum etiam mediocriter eruditorum explicantur*. Venetiis (Venise), Gregorium fratrum.
- Barthez, P.J. 1773.** *Oratio academica, de Principio vitali hominis: quam habuit in Ludovico medico Monspeliensi pro solemnibus studiorum instauratione die trigesima prima Octobris, anno MDCCCLXXII*. Montpellier, Augustin-François Rochard.
- Barthez, P.J. 1778.** *Nouveaux éléments de la science de l'homme*. Montpellier, Jean Martel.
- Bernard, C. 1853.** *Nouvelle fonction du foie considéré comme organe producteur de matière sucrée chez l'homme et les animaux*. Paris, Baillièere, J.B.
- Bichat, M.F.X. 1799.** *Traité des membranes en général et de diverses membranes en particulier*. Paris, Richard, Caille et Ravier.
- Cabanis, P.J.G. 1802.** *Rapports du Physique et du Moral de l'Homme*. Paris, Crapart, Caille et Ravier.
- Cassiodore (écrit entre 551-562). 1994.** *Institutions des lettres divines et séculières*. Laffont Bompiani.

- Coelius Aurelianus. 1709.** *De morbis acutis et chronicis libri VIII.* Amstelaedami (Amsterdam) Officina Wetsteniana.
- Cicéron. 2010.** *Les Académiques.* Paris, Flammarion.
- Darwin, E. 1794.** *Zoonomia; or, the laws of organic life.* Londres, Johnson J.
- Darwin, C. 1859.** *On the origin of the species by means of natural selection: or, the preservation of favoured races in the struggle for life.* London, John Murray.
- Fallope, G. 1561.** *Observationes anatomicae.* Venise, Marcum Antonium Ulmum.
- Fleming, A. 1929.** On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae. *The British Journal of Experimental Pathology* 10: 226-236.
- Friend, S.H., Bernards, R., Rogelj, S., Weinberg, R.A., Rapaport, J.M., Albert, D.M., Dryja, T.P. 1986.** A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 323: 643-646.
- Galien. 1552.** *Claudii Galeni De simplicium medicamentorum facultatibus, libri XI. / Theodorico Gerardo Gaudano interprete. ; Qui nunc tibi emendatiores exeunt, locis compluribus suo nitore restitutis, ex graeci exemplaris collatione.* Lyon, Gulielmum Rouillium.
- Galien. 1533.** *De antidotis libri duo. ejusdem Galeni de remediis paratu faciliter liber unus, eodem Guinterio andernaco interprete / a Joanne Guinterio andernaco nunc primum latinate donati.* Paris, Simonem Colinaeum.
- Geoffroy Saint hilaire, E. 1818.** *Philosophie anatomique. Des organes respiratoires sous le rapport de la détermination et de l'identité de leurs pièces osseuses.* Paris, Méquignon-Marvis.
- Harvey, W. 1649.** *Exercitatio anatomica de circulatione sanguinis: ad Joannem Riolanum...* Cantabrigiae (Cambridge), Rogeri Danielis.
- Ibn beithar. 1583.** *De limonibus*, traduit de l'Arabe en latin, par André Alpago. Venise, Gobbis.
- Lactance (écrit entre 303-311). 1579.** *Divinarum institutionum libri VII.* Lyon, Jean de Tournes.
- Lamarck, J.B. de. 1802.** *Recherches sur l'organisation des corps vivans (sic) et particulièrement sur son origine, sur la cause de son développement et des progrès de sa composition.* Précédé du *Discours d'ouverture du Cours de Zoologie donné dans le Muséum d'histoire naturelle, l'an X de la République.* Paris, Chez l'auteur, Maillard.

Lamarck, J.B.P.A. 1809. *Philosophie zoologique ou exposition des considérations relatives à l'histoire naturelle des animaux, à la diversité de leur organisation et des facultés qu'ils en obtiennent; aux causes physiques qui maintiennent en eux leur vie et donnent lieu aux mouvements qu'ils exécutent; enfin, à celles qui produisent les unes le sentiment, les autres l'intelligence de ceux qui en sont doués.* Paris, Dentu et l'Auteur.

Mendel, G. 1866. Versuche über Pflanzenhybriden. *Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brünn* 4: 3-47.

Pline. 1562. *Histoire du monde* (livre 9^e). Lyon, Claude Senneton.

Ruel, J. 1516. *Pedacii Dioscoridis Anazarbei de medicinali materia libri quinque De virulentis animalibus, et venenis canerabioso, et eorum notis, ac remediis libri quattuor. Joanne Ruellio Suessionensi interprete.* Paris, Henri Estienne.

Serre, M. 1837. *Traité pratique de la réunion immédiate et de son influence sur les progrès récents de la chirurgie dans toutes les opérations. Ouvrage dans lequel on compare les principes suivis dans les diverses écoles et les résultats obtenus dans les grands hôpitaux de France.* Paris, Just Bouvier et E. le Bouvier.

Stahl, G.E. 1708. *Theoria medica vera physiologiam et pathologiam: tanquam doctrinae medicae partes vere contemplativas, e naturae et artis veris fundamentis, intaminata ratione, et inconcussa experientia sistens.* Halae (Halle) Orphanotrophei.

Stehelin, D., Guntaka, R., Varmus, H., J. Bishop, J.M. 1976. Purification of DNA complementary to nucleotide sequences required for neoplastic transformation of fibroblasts by avian sarcoma viruses. *Journal of Molecular Biology*, 101, 349-365.

Vicq d'Azyr, F. 1805. *Œuvres de Vicq-d'Azyr*, recueillies et publiées avec des notes et un discours sur sa vie et ses ouvrages. Paris Duprat Duverger.

Vieussens, R. 1684. *Neurographia universalis. Hoc est, omnium corporis humani nervorum, simul & cerebri, medullaeque spinalis descriptio anatomica...* Lyon, Jean Certe.

Vieussens, R. 1705. *Novum vasorum corporis humani systema.* Amsterdam, Paul Marret.

Watson, J.D., Crick, F.H.C. 1953. A structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature* 171: 737-738.

Tableau chronologique

Dates	Événements historiques majeurs – Avancées scientifiques – Avancées médicales
vers 460 – vers 370 AEC	Démocrite fonde l'atomisme
vers 460 – vers 370 AEC	Hippocrate: <i>origine de la médecine rationnelle</i>
431 AEC	Guerre du Péloponnèse
400 AEC	Mort de Socrate
354 AEC	Naissance d'Alexandre
384-322 AEC	Aristote établit la méthode scientifique
331-327 AEC	Alexandre fait construire Alexandrie et fait la conquête de l'Inde
33	Mort de Jésus-Christ, pour les croyants
37	Néron, empereur
vers 40 – Vers 90	Dioscoride: <i>début de la botanique médicale</i>
161	Marc-Aurèle, empereur
131-200	Galien: <i>début de la médecine scientifique</i>
476	Fin de l'empire romain d'occident
712	Conquête de l'Espagne par les Sarrasins
774	Charlemagne
912	Constantin VII, empereur d'Orient
865-932	Rhasès: <i>débuts de la médecine arabe</i>
980	Almansor fonde l'académie de Cordoue
980-1037	Avicenne: <i>apogée de la médecine arabe</i>
1096	Première croisade
1214	Frédéric II, empereur

Santé, médecine et sciences de l'évolution : une introduction

1285	Philippe-le-Bel, roi de France
1245-1313	Arnaut de Villeneuve: <i>synthèse de la médecine antique et arabe</i>
1268	Roger Bacon théorise la méthode hypothéticodéductive
1328	Philippe de Valois, roi de France
1298-1368	Guy de Chauliac: <i>renouveau de l'anatomie et de la chirurgie</i>
1436	Invention de l'imprimerie
1554	Invention des caractères mobiles (Gutenberg)
1453	Conquête de Constantinople par les Turcs
1492	Découverte de l'Amérique
1478 ou 83-1553	Fracastor: <i>début de l'épidémiologie</i>
1517	Commencement de la réforme
1530	Confession d'Augsbourg
1509-1553	Michel Servet: <i>découverte de circulation pulmonaire</i>
1515-1547	François Ier, roi de France
1514-1564	Vésale: <i>début de l'anatomie moderne</i>
Fin du xvr ^e siècle	Première utilisation scientifique concrète du microscope
1642	Blaise Pascal invente la machine à calculer
1578-1657	William Harvey: <i>découverte de la circulation du sang</i>
1579-1644	Jean Baptiste van Helmont: <i>medicine chimiatrique</i>
1638-1715	Louis XIV, roi de France
1659-1734	Georg Ernst Stahl: <i>vitalisme</i>
1682-1771	Jean-Baptiste Morgagni: <i>anatomie pathologique</i>
1789	Révolution française
1799-1815	Epopée napoléonienne

1734-1806 1773	Paul-Joseph Barthez : <i>vitalisme montpelliérain</i>
1757-1808 1802	Pierre Cabanis : <i>médecine matérialiste</i>
1800	Lamarck fonde la biologie évolutive
1801	Début de la révolution industrielle en Angleterre
1819-1901	Victoria I ^{re} , reine du Royaume-Uni, Impératrice des Indes
1783-1855	Début de la physiologie expérimentale avec Magendie
1853	Début de la physiologie générale avec Claude Bernard
1812-1878	Claude Bernard : <i>début de la médecine expérimentale</i>
1831-1836	Voyage du Beagle
1838-1839	Établissement de la théorie cellulaire (Schawnn & Schleiden)
1866	Mendel fonde la génétique
1825-1895 1885	Jean-Marie Charcot : <i>début de la neurologie moderne</i>
1822-1895 1885	Louis Pasteur : <i>vaccin contre la rage</i>
1895	Découverte des rayons X (Wilhelm Conrad Röntgen)
1896	Découverte de la radioactivité (Henri Becquerel)
1914-1918	1 ^{re} guerre mondiale
1881-1955 1929	Alexandre Fleming : <i>découverte de la pénicilline</i>
<i>Début du xx^e siècle</i>	<i>Les services d'oncologie prolifèrent un peu partout en Europe</i>
1939-1945	2 ^e Guerre Mondiale
Début 1946	Presper Eckert et John William Mauchly construisent l'ENIAC (Electronic Numerical Integrator and Computer)
1938	Découverte de la Résonance Magnétique Nucléaire (Isidor Isaac Rabi)
1953	Découverte de la structure de l'ADN (Watson & Crick)
1960	Régulation de l'expression génique (Jacob, Lwof & Monod)

Santé, médecine et sciences de l'évolution: une introduction

1922-2001 1967	Christiaan Barnard : <i>Première greffe cardiaque</i>
À partir de 1966	Fondements théoriques de la tomodensitométrie (Allan McLeod Cormack)
1971	<i>Premier scanner médical à rayons X (Godfrey Newbold Hounsfield)</i>
20 juillet 1969	Premier pas de l'homme sur la lune
1977	Mise au point des techniques de séquençage de l'ADN par les équipes de Walter Gilbert et Frederick Sanger
26 juillet 1978	<i>Premier « bébé éprouvette »</i>
1980	<i>IRM à usage médical</i>
1986	Mise au point de la Réaction en chaîne par polymérase (PCR) par Kary Mullis
nuit du jeudi 9 au vendredi 10 novembre 1989	Chute du mur de Berlin
2 ^e moitié de xx ^e siècle	<i>Début de la médecine génétique et moléculaire</i>
2004	Séquençage du génome humain
Début du xxi ^e siècle	<i>Médecine postgénomique, médecine épigénétique, médecine évolutionniste...</i>

Chapitre 3

LES TRAITS D'HISTOIRE DE VIE

Alexandra Alvergne

Institute of Social and Cultural Anthropology – University of Oxford

Charlotte Faurie

Institut des Sciences de l'Évolution – Université Montpellier 2

Introduction

L'«histoire de vie» d'un organisme correspond à la succession de différentes périodes au cours de la vie incluant la croissance, le développement, la reproduction et la vie après la reproduction. Le temps et la quantité d'énergie alloués à chaque période définissent des traits d'histoire de vie (*e.g.* âge de maturité sexuelle, âge de première reproduction, effort de maintenance somatique) qui varient entre les espèces mais aussi au sein des espèces, entre les individus et en réponse à l'environnement. Étudier quels sont les facteurs qui sont responsables des variations des traits d'histoire de vie ainsi que les mécanismes par lesquels ces variations sont régulées apporte un éclairage nouveau et complémentaire pour comprendre l'expression de maladies liées au sexe (*e.g.* cancer reproductif), à l'âge (*e.g.* maladies qui s'expriment spécifiquement au cours de l'enfance, l'adolescence ou après la reproduction) et pour évaluer si les variations des traits d'histoire de vie en réponse aux changements environnementaux (*e.g.* variation de l'âge de maturité sexuelle entre les générations) sont l'expression de pathologies ou de plasticité adaptative. Ce chapitre a pour but de présenter la théorie des traits d'histoire de vie et d'illustrer l'apport de ce cadre théorique pour la compréhension des causes biologiques et environnementales de certaines maladies chez l'Homme ainsi que pour la mise en perspective des pratiques médicales. Après un aperçu des concepts clés et de la spécificité de l'histoire de vie humaine (section 1), nous présenterons comment les traits d'histoire de vie peuvent être compris en termes de compromis pour l'allocation de ressources entre les différentes périodes de l'histoire de vie (section 2), le rôle de ces compromis pour aborder la question de la longévité (section 3), comment les hormones régulent ces compromis (section 4) et enfin l'impact des changements environnementaux récents sur l'émergence et l'expression de maladies (section 5).

I. La théorie des traits d'histoire de vie et l'histoire de vie humaine

Différentes histoires de vie sont observées dans le règne animal et le nombre de périodes, la durée de chaque période et les patrons d'allocation d'énergie

varient entre les espèces. Chez les souris par exemple, l'espérance de vie est relativement courte, ainsi que la période de croissance. Les événements de reproduction sont fréquents et donnent lieu à des portées. À l'inverse, chez les éléphants, les baleines ou chez l'Homme, l'espérance de vie est plus longue, la phase de croissance s'étale sur plusieurs années et les événements de reproduction, espacés dans le temps, donnent généralement lieu à des singletons. D'après la théorie des traits d'histoire de vie (Stearns 1992 ; Roff 2002), cette variation résulte de l'action de différentes pressions de sélection (*e.g.* prédation) sur les individus. Par exemple, les souris sont généralement confrontées à un risque de prédation élevé et, dans ce contexte, une stratégie qui consiste à produire fréquemment un grand nombre de juvéniles a plus de chances de laisser des descendants à la génération suivante qu'une stratégie qui consiste à ne produire qu'un seul juvénile tous les dix ans : cette stratégie sera donc favorisée par la sélection naturelle. Étant donné que l'histoire de vie d'un organisme correspond à la succession de différentes périodes au cours de la vie dont chacune contribue à sa valeur sélective globale, Bonner (1965) suggère que chaque période, plutôt que l'individu, est une unité de sélection. Cela permet de comprendre que la présence d'une période et sa durée ne sont pas indépendantes de la mise en place d'adaptations spécifiques, liées par exemple à la locomotion, au métabolisme ou à la reproduction. À cet égard, un événement de spéciation peut être réalisé en modifiant les taux de croissance des périodes existantes ou en insérant ou en enlevant une période.

Un principe clé pour comprendre l'évolution des traits d'histoire de vie est celui de la limitation des ressources disponibles pour un organisme. Il s'ensuit une relation négative (ou compromis) pour la quantité de ressources allouées aux différents traits. Par exemple, un investissement plus grand dans la période de reproduction (*e.g.* une maturité sexuelle plus précoce) est associé à un investissement moindre dans la croissance (*e.g.* la taille de l'individu à maturité sexuelle est réduite), et cette corrélation négative est observée au niveau inter (Figure 1) et intraspécifique (Figure 2). Le cycle de vie est ainsi jalonné de tels compromis, entre la croissance et la reproduction, entre la reproduction et la longévité, entre la fertilité et l'investissement parental (Tableau 1) et ces compromis sont régulés par des hormones reproductives et métaboliques qui interagissent. Une notion majeure de la théorie des traits d'histoire de vie est donc qu'un organisme n'est pas une machine parfaite, mais le résultat de la sélection naturelle qui agit dans un contexte de compromis. Le niveau de contraintes (ou la force de ces compromis) varie cependant suivant la quantité de ressources (extrasomatiques, soma-

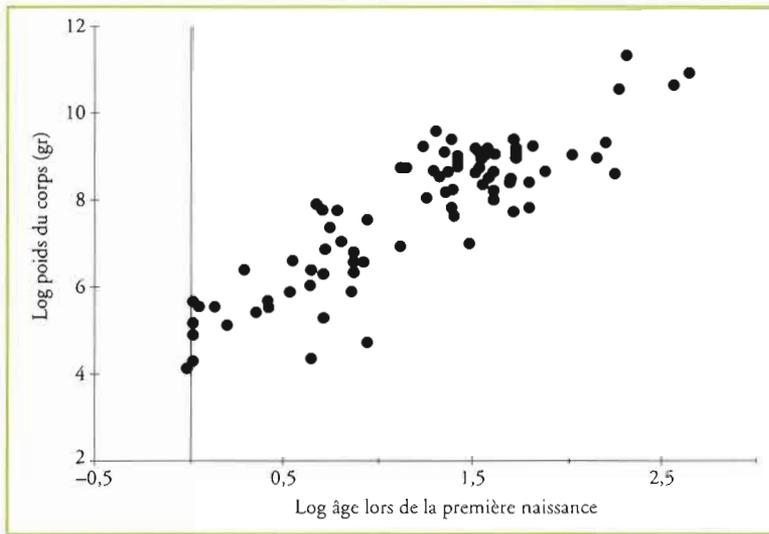


FIGURE 1 Relation entre le poids du corps à l'âge adulte et l'âge de première reproduction chez les primates (88 espèces). Les espèces pour lesquelles on observe une maturité sexuelle tardive sont aussi les plus grosses. Il existe donc une relation négative entre l'investissement dans la croissance et celui dans la reproduction. À partir de Hawkes (2006).

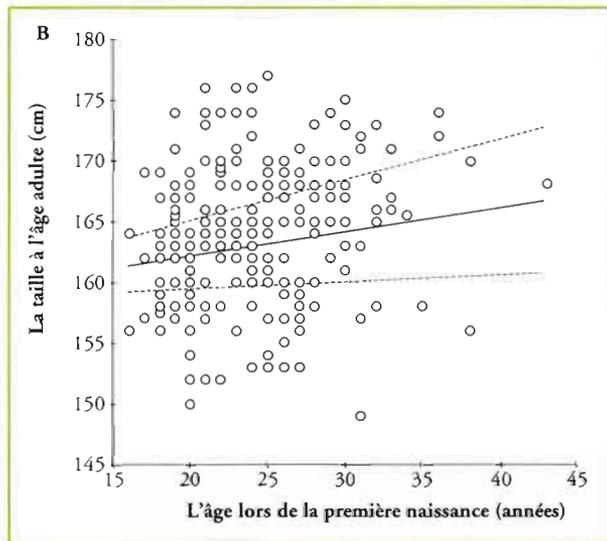


FIGURE 2 Effet de l'âge de 1^{re} reproduction sur la taille à l'âge adulte, à partir d'un échantillon de 314 femmes finlandaises nées entre 1946 et 1958. Un décalage de 1 an est associé à une augmentation de la taille à l'âge adulte de 0,20 à 0,43 cm. En d'autres termes, plus l'investissement dans la reproduction est fort (âge des premières règles avancé), plus celui dans la croissance est faible. D'après Helle (2008).

tiques) disponibles. Par exemple, en réponse à un compromis d'allocation de ressources entre fertilité et investissement parental, l'ovulation est supprimée lors de la période d'allaitement. Ainsi, le recours aux nourrices pour allaiter les jeunes enfants au cours du XVIII^e et XIX^e a permis une accélération du taux de reproduction (fertilité) dans de nombreuses villes européennes (Paolo Viazzo 2001). Les individus sont aussi différents en termes de ressources somatiques et, par exemple, il semble que les mères de jumeaux aient à la fois une fertilité plus élevée et une longévité plus importante (Robson & Smith 2011, mais voir aussi Rickard *et al.*, 2012). Lors de la comparaison de différents environnements ou individus pour mettre en évidence des compromis, il est donc important de prendre en compte ces différences.

TABLEAU 1 | Liste des principaux traits d'histoire de vie et des principaux compromis chez les Mammifères. D'après Bogin (2006).

Principaux traits d'histoire de vie	Principaux compromis
1. Taille/poids à la naissance	1. Reproduction actuelle vs future
2. Patrons de croissance (nombre d'étapes et durée de chacune)	2. Reproduction actuelle vs survie
3. Taille du cerveau à chaque étape et à la maturité sexuelle	3. Nombre, taille/poids et sexe des descendants
4. Âge et taille/poids à la maturité sexuelle	4. Reproduction des parents vs croissance des descendants déjà nés
5. Âge de 1 ^{re} reproduction	5. Nombre vs taille/poids des descendants
6. Âge et taille/poids des descendants au sevrage	6. Condition parentale vs croissance des descendants
7. Nombre, taille/poids et sex-ratio des descendants	7. Croissance, condition et survie des descendants
8. Durée de vie, durée de la vie reproductive, taux de vieillissement/sénescence	8. Reproduction des parents vs reproduction des descendants

Dans certains cas, au sein des espèces, plusieurs stratégies d'histoire de vie coexistent, par exemple si leur expression dépend des conditions environnementales rencontrées pendant le début de la vie (*cf.* plasticité phénotypique). Un exemple de cette plasticité phénotypique au cours du développement de l'enfant

a été mis en évidence par Bogin & Varela Silva (2003) lors de leur étude des patrons de croissance d'enfants mayas nés au Guatemala et élevés aux États-Unis. La taille d'enfants âgés de 6-12 ans a été comparée à celle d'un autre groupe d'enfants mayas vivant au Guatemala. Les enfants qui vivent aux États-Unis sont significativement plus grands que ceux qui vivent au Guatemala (+10,24 cm). Cette différence de stature entre migrants et sédentaires est interprétée comme résultant de différences d'environnements nutritionnels entre les États-Unis et le Guatemala. D'une manière générale, la longue période de l'enfance chez l'Homme est clé pour permettre à la plasticité développementale de se mettre en place et, par rapport à certaines autres espèces de mammifères où le phénotype est fixé relativement tôt, de faire face aux changements environnementaux. En conséquence, les traits d'histoire de vie varient entre les différentes populations humaines vivant dans des environnements différents, ou entre différentes générations lorsque l'environnement change ou dans les cas de migration.

L'histoire de vie de l'espèce humaine est différente de celle des autres primates: la période préreproductive est très longue (maturation sexuelle tardive), la mortalité à l'âge adulte est plus faible, la durée de vie plus longue et, par rapport aux espèces de même taille, la fertilité est plus importante (intervalles de naissance rapprochés) et l'investissement parental très intense et prolongé. Par rapport aux autres primates, deux nouvelles périodes sont introduites: l'enfance (3-7 ans) pendant laquelle l'énergie est principalement consacrée au développement du cerveau tandis que la croissance est modérée, et l'adolescence, avec un pic de croissance accélérée et la maturation sociosexuelle (Bogin 2006). On parle du paradoxe de «slow-fast life history»: longue période d'immaturité et de dépendance et grande longévité contrastent avec les intervalles de naissance rapprochés (Kaplan 1996; Hill & Kaplan 1999; Bogin 2006; Hawkes 2006). Ces caractéristiques résultent de compromis qui sont associés d'une part à l'évolution d'un cerveau de grande taille, de capacités cognitives élevées, d'une organisation sociale complexe et de succession d'innovations culturelles, et d'autre part à la naissance à travers un canal pelvien étroit en liaison avec la bipédie. Ainsi, quand les petits d'homme naissent, ils sont neurologiquement immatures, ce qui implique une complète dépendance pour la mobilité, la protection, la nutrition, pendant que le cerveau continue de se développer considérablement longtemps après la naissance. Pourtant la durée de l'allaitement et l'espacement des naissances sont relativement courts.

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer ces différences, faisant appel à l'écologie humaine. Par exemple, le prolongement de la période pré-reproductive a été attribué à la nécessité d'investir une grande quantité de ressources dans le développement de capacités cognitives nécessaires à la vie en groupe (Kaplan *et al.*, 2000). D'autres suggèrent au contraire que ce sont les faibles taux de mortalité accidentelle à l'âge adulte (par rapport aux autres primates) qui sont à l'origine de la sélection d'histoires de vie plus longues et d'un investissement plus important dans les enfants (résumé dans Hawkes 2006). En ce qui concerne les courts intervalles de naissance, on considère généralement que c'est l'organisation sociale, avec une coopération pour élever les enfants, qui facilite des événements de reproduction plus rapprochés. On peut en effet noter que l'Homme est la seule espèce de primate où les mères peuvent laisser la garde de leur enfant à d'autres femmes (comme les tantes ou la grand-mère) (Blaffer Hrdy 2011). D'une manière générale, ces hypothèses font appel à l'histoire évolutive humaine, en particulier au changement de régime alimentaire induit par la cuisson des aliments, un processus permettant une augmentation de la quantité d'énergie absorbée (rendant alors possible le développement de capacités cognitives très demandeuses en énergie), une diminution du risque d'infection (potentiellement associée à une réduction de la mortalité), et une modification de l'organisation sociale (voir Wrangham & Conklin-Brittain 2003). Bien que de nombreux points restent à élucider, l'étude des traits d'histoire de vie chez l'Homme permet de faire des hypothèses sur les pressions de sélection qui sont à l'origine de la trajectoire unique de l'espèce humaine.

II. Les grands compromis sur les traits d'histoire de vie

2.1. Grandir ou se reproduire ?

L'âge de la maturité sexuelle, qui conditionne l'âge de première reproduction, est un trait clé pour l'histoire de vie d'une espèce donnée : plus la durée du développement est longue, plus le temps disponible pour la reproduction est court. La théorie des traits d'histoire de vie prédit que l'âge de maturité sexuelle reflète le compromis optimal, pour un environnement donné, entre la quantité d'éner-

gie allouée à la croissance et celle allouée à la reproduction (Figure 3). Chez les mammifères sociaux, et en particulier chez l'Homme, la période préreproductive est particulièrement longue, et on peut se demander quels peuvent être les bénéfices à retarder l'âge de première reproduction. En effet, une longue période de développement expose l'individu à un plus fort risque de mortalité préreproductive et donc de « disparition » génétique. De nombreuses études suggèrent que cette période est requise chez les mammifères sociaux pour permettre le développement des capacités cognitives nécessaires à la vie en groupe (*e.g.* Joffe 1997; Walker *et al.*, 2006a). Cependant, du fait de la diversité et de l'imprédictibilité des environnements dans lesquels les populations humaines ont évolué, on s'attend à ce que la sélection naturelle ait favorisé une capacité à ajuster les traits d'histoire de vie en fonction des conditions socioécologiques locales (Bateson *et al.*, 2004). Par exemple, une faible espérance de vie due à un fort risque de mor-

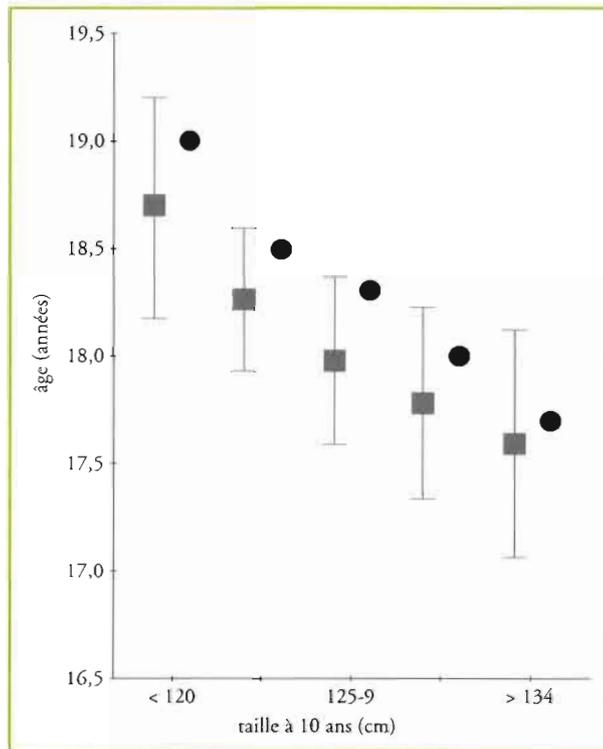


FIGURE 3 | Âge de première reproduction en fonction de la taille atteinte à l'âge de 10 ans.

L'étude est basée sur un échantillon de 427 femmes vivant en Gambie rurale (données observées : carrés ; données prédites : ronds). D'après Allal *et al.* (2004).

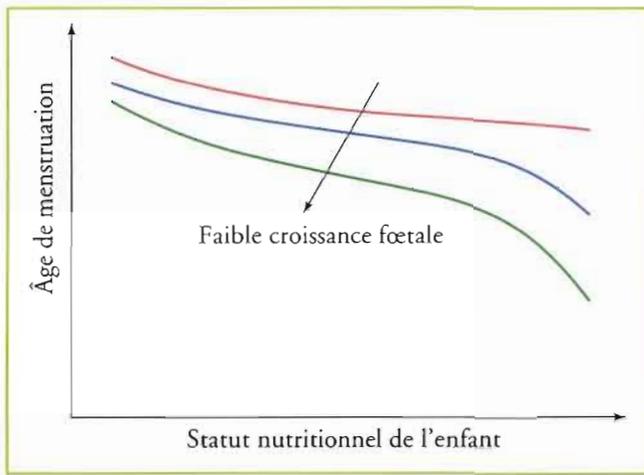


FIGURE 4 | Relations entre le statut nutritionnel d'une fille et l'âge de menstruation pour différents poids de naissance. L'âge de menstruation est avancé pour les filles en meilleure condition pendant l'enfance, mais aussi pour celles qui ont le poids le plus faible à la naissance. L'influence prénatale est encore plus marquée pour des niveaux de nutrition élevés pendant l'enfance. D'après Gluckman & Hanson (2006).

talité est généralement corrélée à une période préreproductive plus courte ainsi qu'à une stature plus faible (Walker *et al.*, 2006b; Migliano *et al.*, 2007). L'idée que les conditions environnementales influencent l'âge de maturité sexuelle est aussi soutenue par le fait que la similarité entre mères et filles pour ce trait varie énormément (entre 0,24 et 0,73 : Towne *et al.*, 2005).

Plusieurs périodes au cours du développement ont un rôle à jouer pour l'ajustement des traits d'histoire de vie. Tout d'abord, un faible poids à la naissance, d'autre part fortement corrélé à une espérance de vie plus faible (Lummaa & Clutton-Brock 2002), est associé à un âge des règles plus avancé, jusqu'à 18 mois (Gluckman & Hanson 2006). Ensuite, les conditions nutritionnelles rencontrées au cours de l'enfance permettent un second ajustement. En particulier, un faible gain de poids pendant l'enfance (*e.g.* sous nutrition, pratique intense de sport) est associé à un retard de l'âge de maturité sexuelle (Gluckman & Hanson 2006), ce qui est interprété comme un évitement de conditions défavorables étant donné le coût associé à la reproduction. Ainsi, celles qui ont leurs règles le plus tôt sont celles qui sont nées petites et qui ont ensuite rencontré des conditions nutritionnelles favorables (Figure 4). Cet ajustement de l'âge de maturité sexuelle à différentes périodes de l'enfance permet d'expliquer pourquoi des

jeunes filles nées dans un pays en voie de développement et adoptées à un jeune âge par des familles vivant dans un pays développé ont un développement précoce (Parent *et al.*, 2003). D'une manière générale, l'approche évolutionniste permet d'envisager un âge de maturité sexuelle précoce non plus comme une pathologie, mais comme une réponse aux conditions environnementales qui peut s'avérer adaptative, mais peut aussi être délétère en termes de valeur sélective, notamment si elle engendre un décalage temporel avec le développement psychosocial (Gluckman & Hanson 2006).

2.2. Se reproduire maintenant ou plus tard ?

L'histoire de vie de l'espèce humaine est caractérisée par plusieurs événements de reproduction au cours de la vie, chaque événement donnant lieu, dans plus de 95 % des cas, à un enfant unique. Du fait de la longue gestation et des besoins énergétiques de la lactation, chaque événement de reproduction requiert un fort investissement maternel. Cet investissement est capital pour la survie et le développement de l'enfant. Par exemple, le poids à la naissance, largement dépendant des ressources énergétiques de la mère au moment de la conception et pendant la grossesse (Cuco *et al.*, 2006), est positivement corrélé à l'espérance de vie (Lummaa & Clutton-Brock 2002) et au potentiel reproducteur à l'âge adulte (Ellison & Jasienska 2007). De même, un enfant allaité est protégé par le système immunitaire de sa mère (Dewey *et al.*, 1995 ; Goldman 2000), et la durée d'allaitement est associée à un meilleur développement cognitif (Mortensen *et al.*, 2002). Cependant, du point de vue de la mère, il existe un compromis entre la quantité d'énergie et de temps investis dans le dernier né et la reprise de la reproduction. Ce compromis est régulé par des mécanismes physiologiques : la probabilité de conception d'une femme est fortement réduite si elle allaite, l'ovulation étant inhibée par la lactation quand les ressources sont limitantes (Prema *et al.*, 1981).

L'idée qu'il existe un compromis entre le nombre d'enfants et leur « qualité » (par exemple leurs chances de survie) contribue à expliquer que le taux de fertilité total chez l'Homme est inférieur au nombre total d'enfants qu'une femme peut théoriquement produire au cours de sa période reproductive (soit environ de 15 à 45 ans). Par exemple, chez les chasseurs-cueilleurs, le nombre de naissances varie de quatre à six en moyenne, pour deux à quatre enfants survivants jusqu'à l'âge adulte (Lawson & Mace 2011). Ainsi, le succès reproducteur « réalisé » va

dépendre non seulement de la fertilité mais aussi de la survie de chaque enfant qui n'est pas indépendante de la taille de la famille et de l'espacement des naissances. Par exemple, l'analyse de données démographiques a montré que plus une femme produisait d'enfants, moins ils avaient de chances d'atteindre l'âge adulte (Gillespie *et al.*, 2008 ; Lawson & Alvergne 2013). C'est ce qu'on appelle le compromis quantité / qualité (qualité désigne ici la capacité à survivre), qui est dû à la compétition entre les enfants pour les ressources et l'investissement des parents. Cette compétition peut avoir lieu entre tous les enfants – effet de la taille de la famille ou du rang de naissance pour l'accès aux ressources (il faut noter que les bénéfices de l'investissement parental ne concernent pas uniquement les chances de survie, mais aussi le statut socioéconomique des descendants (Nettle 2008), ce qui a des conséquences sur leur accès aux partenaires, sur la qualité de leurs partenaires, et donc sur la nutrition et la santé de leurs propres descendants) –, et entre deux naissances successives (effet de l'espacement des naissances pour la durée de l'allaitement).

Des études ont montré que le risque de mortalité d'un enfant était plus élevé quand l'intervalle était court (moins de deux ans) entre sa naissance et la précédente, ou entre sa naissance et la suivante (Hobcraft *et al.*, 1985 ; Blurton Jones 1986 ; Gibson & Mace 2006 ; Alvergne *et al.*, 2013). On peut alors se demander si l'espacement moyen des naissances est tel qu'il maximise le succès reproducteur. Chez les !Kung, une population de chasseurs-cueilleurs vivant dans le désert du Kalahari, l'intervalle qui maximise le succès reproducteur est de quarante-huit mois et c'est aussi l'espacement le plus fréquemment observé, ce qui suggère une optimisation de l'espacement des naissances dans cette population (Blurton Jones 1986). Cette étude a cependant été critiquée et, chez d'autres populations comme les Ache du Paraguay, il semble que la relation négative entre l'intervalle des naissances et la survie des jeunes ne soit pas assez forte pour expliquer l'espacement de 3 ans observé (Hill & Kaplan 1999). Cela suggère qu'il y a d'autres coûts associés à la fertilité, notamment en termes de survie pour la mère et de nombreuses études chez des populations préindustrielles ont en effet montré que l'espérance de vie des femmes est une fonction négative de la fertilité (Helle *et al.*, 2002 ; Lummaa 2007). C'est donc en intégrant l'ensemble des coûts et bénéfices de la fertilité, en termes de succès reproducteur et de longévité, que l'on peut comprendre l'évolution des patrons de reproduction chez l'Homme.

2.3. Manipulation du sex-ratio

On s'attend à ce que la sélection naturelle ait favorisé les individus capables de manipuler le sexe de leurs descendants en réponse aux conditions environnementales (hypothèse de Trivers & Willard 1973). En effet, il est avantageux de produire des fils lorsque les ressources sont abondantes. Dans ces conditions, les fils ont en moyenne un succès reproducteur supérieur à celui de leurs sœurs, car 1) les hommes en bonne condition sont plus attractifs pour les partenaires potentiels et plus aptes à écarter les rivaux; 2) un homme peut produire un nombre beaucoup plus élevé de descendants qu'une femme

Inversement, quand les ressources sont rares, le potentiel reproductif des femmes est plus élevé, car les hommes mal nourris sont moins compétitifs et/ou moins attractifs, et peuvent être dépourvus de partenaires et donc de descendants. C'est le principe de Bateman, selon lequel la variance du succès reproducteur des mâles est plus élevée que la variance du succès reproducteur des femelles (Arnold 1994). Il semblerait par ailleurs que produire des fils soit énergétiquement plus coûteux que de produire des filles, de sorte que les mères soient plus aptes à produire des fils viables quand les conditions de ressources sont favorables (Myers 1978; Lummaa 2001; Tamimi *et al.*, 2003). Chez les mammifères, les résultats des recherches dans ce domaine soutiennent globalement l'hypothèse de Trivers-Willard : le sex-ratio des descendants semble pouvoir être ajusté selon la disponibilité des ressources (Cameron 2004; Roche *et al.*, 2006).

Dans l'espèce humaine, on trouve également des exemples de différences de sex-ratio à la naissance selon le statut socioéconomique. Ainsi, les femmes les plus riches des USA ont plus de fils (Lazurus 2002). Dans une population polygame (Rwanda), la première femme d'un homme ou une femme de monogame a en moyenne plus de fils que les femmes mariées en second ou en troisième (Pollet *et al.*, 2009). En Hongrie, les Hongrois ont plus de fils que les Tziganes (Berezkei & Dunbar 1997). Bien que ces résultats soient controversés et que les mécanismes biologiques responsables de ces variations du sex ratio ne soient pas connus, l'influence du statut nutritionnel de la mère sur la probabilité qu'elle donne naissance à un fils est établie : quand les conditions sont défavorables, le sex-ratio est biaisé en faveur des filles (Gibson & Mace 2003; Mathews *et al.*, 2008 : Figure 5). La sélection naturelle a pu favoriser des mécanismes de mortalité différentielle des embryons selon les conditions environnementales, via des besoins énergétiques différents selon le sexe (Wells 2000).

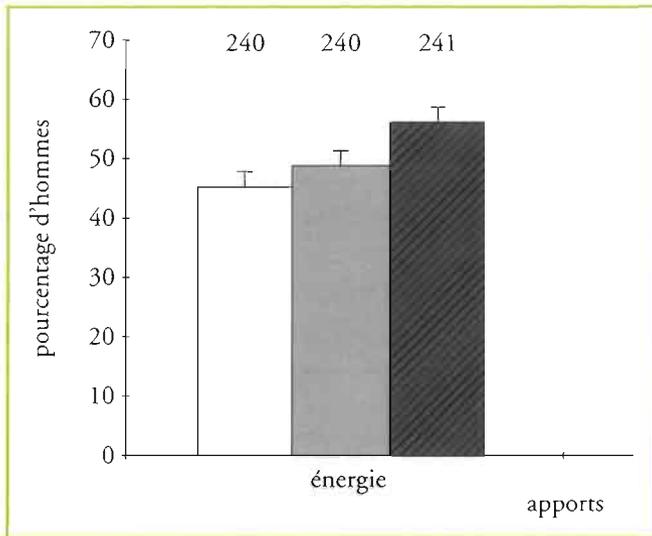


FIGURE 5 | Relation entre les apports énergétiques préconceptionnels (reçus par la mère avant la grossesse) et le sex-ratio fœtal. Dans le tertile où les apports énergétiques sont les plus élevés (en hachuré), 56 % des femmes ont eu un fils, contre seulement 45 % dans le tertile où les apports énergétiques sont les plus bas. $\chi^2 = 5.83$, $p = 0.016$. D'après Mathews *et al.* (2008).

III. Pourquoi devient-on vieux ?

3.1. Continuer ou cesser de se reproduire ?

Théories sur l'évolution de la ménopause

Contrairement aux hommes, on observe chez les femmes un arrêt des fonctions reproductrices qui précède celui des fonctions vitales : la ménopause. La longue période postreproductive qui s'en suit n'est pas un artefact de la modernisation des populations, puisqu'on l'observe aussi chez les chasseurs-cueilleurs dont l'espérance de vie est de 55 ans en moyenne (la ménopause est observée vers 45 ans). Cette cessation précoce de la reproduction est rare dans le règne animal (on l'observe aussi chez les orques et d'autres cétacés) et constitue une énigme du point de vue darwinien : puisque l'impact de ce trait sur le succès reproducteur est a priori négatif, comment a-t-il pu être favorisé par la sélection naturelle ? L'hypothèse la plus fréquente pour expliquer ce paradoxe est « l'effet grand-mère » : la

vie postmenopausale permettrait aux femmes de prodiguer plus de soins à leurs enfants et petits-enfants dont l'effet sur la valeur sélective serait supérieur à celui de la continuation de la reproduction (Hawkes *et al.*, 1998). Plusieurs observations semblent corroborer cette hypothèse. Tout d'abord, il a été montré chez plusieurs populations de chasseurs-cueilleurs (les Hadza et les Ache) que les femmes ménopausées ont une production alimentaire plus importante que les femmes qui sont toujours reproductivement actives et prennent soin des plus jeunes. De nombreuses études ont ensuite montré que la présence d'une grand-mère maternelle est associée à une augmentation de la survie des petits-enfants (Sear & Mace 2008) ainsi qu'à une meilleure valeur sélective à l'âge adulte

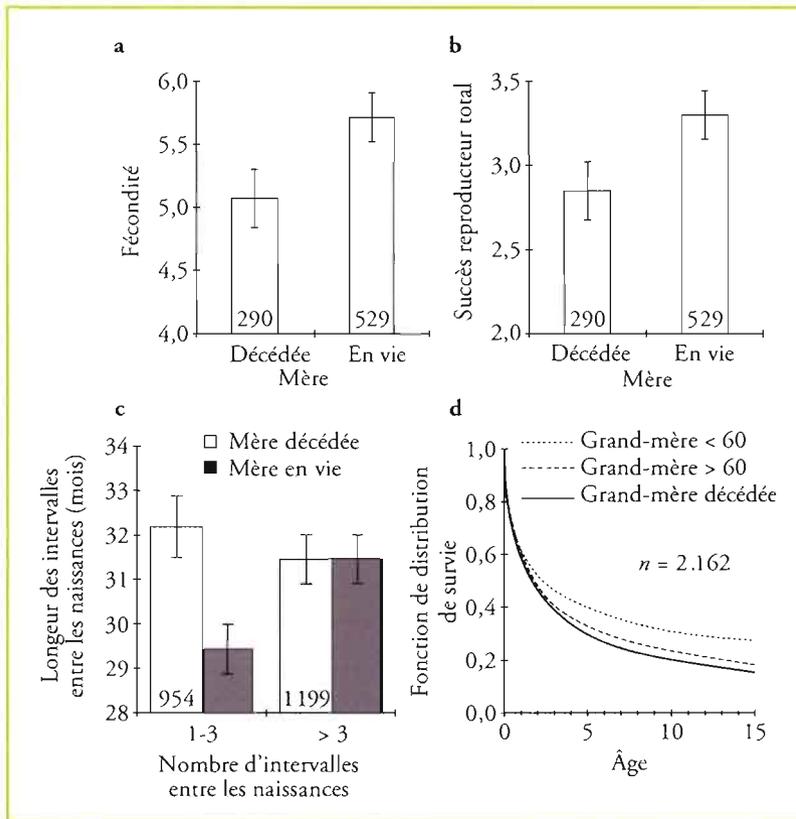


FIGURE 6 Présence de la grand-mère maternelle et (a) fécondité de la fille ; (b) succès reproducteur total de la fille ; (c) intervalles de naissances des petits-enfants et (d) survie des petits-enfants. La présence de la grand-mère augmente le succès reproducteur des mères et la survie des petits-enfants. D'après Lahdenpera *et al.* (2004)

(Lahdenpera *et al.*, 2004) (Figure 6). Cependant, d'après des modèles théoriques, cet effet sur la valeur sélective n'est pas suffisant pour favoriser l'évolution de la ménopause (Shanley *et al.*, 2007).

De nouvelles hypothèses ont été formulées, et les modèles les plus récents invoquent non seulement un bénéfice associé à la cessation de la reproduction (l'effet grand-mère), mais aussi un coût en l'absence de cessation de la reproduction, résultant d'un conflit entre les générations pour les ressources disponibles, que ce soit en termes de fertilité ou d'investissement parental. En particulier, les premiers modèles invoquaient une asymétrie de conflit entre belles-mères et belles-filles : tandis que la belle-mère est apparentée à l'enfant de sa belle-fille, la belle-fille n'est pas apparentée à l'enfant de sa belle-mère. Du fait de cette asymétrie dans les enjeux, la sélection favorise la reproduction de la belle-fille, ainsi qu'une cessation totale de la reproduction des grands-mères, ce qui permettrait d'éviter complètement le coût du conflit (Cant & Johnstone 2008). Une étude

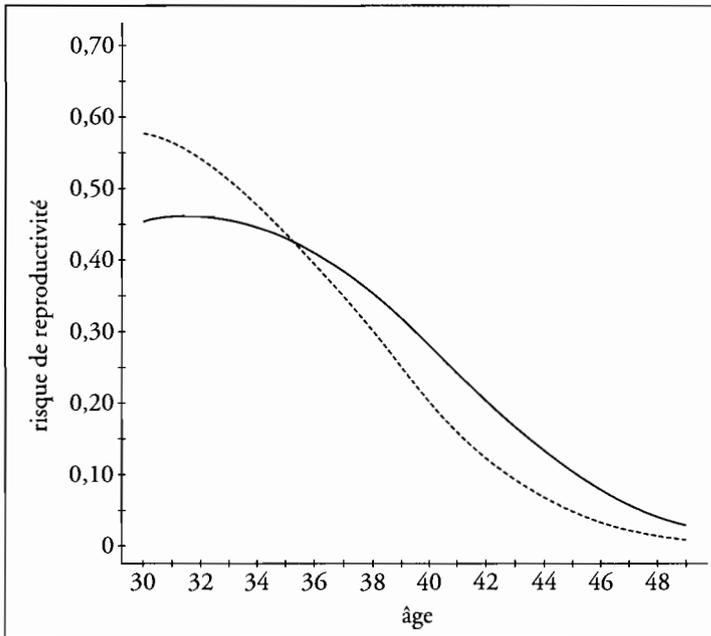


FIGURE 7 | Probabilité de reproduction des mères selon le statut reproductif de leurs filles en Gambie rurale. Le taux de reproduction des femmes dont les filles commencent à se reproduire (en pointillés) diminue plus fortement avec l'âge que celui des femmes dont les filles n'ont pas encore commencé leur reproduction (trait plein). D'après Mace & Alvergne (2012).

récente (Mace & Alvergne 2012) a testé cette hypothèse en Gambie rurale, dans une population de bergers-agriculteurs où le taux de contraception moderne est encore faible (moins de 20 %). Un premier résultat est que dans cette population, on n'observe pas de chevauchement reproductif entre belles-mères et belles-filles : lorsque les belles-filles ont leur premier enfant, la belle-mère a déjà cessé de se reproduire. En revanche, on observe un chevauchement de reproduction entre mères et filles et, lorsque la fille commence à se reproduire, la fertilité de la mère est réduite par rapport à celle des femmes de même âge dont la fille n'a pas encore d'enfants (Figure 7). Une autre étude basée sur des données historiques démographiques de Finlande a mis en évidence que la reproduction simultanée de générations successives de belles-mères et de belles-filles était associée à une diminution de la survie des enfants (Lahdenpera *et al.*, 2012). Globalement, il semble que ce soit une combinaison de coopération (effet grand-mère) et de conflit (reproduction simultanée) entre les générations qui permette d'expliquer (i) la cessation de la reproduction et (ii) la survie après la ménopause. Bien que d'autres études, théoriques et expérimentales, soient nécessaires pour valider ces hypothèses, prendre en compte l'importance de l'investissement parental pour le succès des jeunes ainsi que les phénomènes de coopération et de conflit autour de cette ressource limitée est essentiel pour comprendre l'évolution de traits caractéristiques de notre espèce (Hill & Hurtado 2012).

3.2. Théorie de la sénescence

La stratégie optimale d'histoire de vie d'une espèce dépend du risque de mortalité extrinsèque local. En effet, si le risque de mourir d'une cause extrinsèque est élevé dans un environnement (par exemple du fait d'une forte prédation, ou de fréquents événements climatiques extrêmes, etc.), les individus qui ont tendance à commencer leur reproduction tard auront de faibles chances d'avoir pu le faire avant de mourir. Ainsi, la sélection naturelle favorisera ceux qui commencent à se reproduire jeunes, et leurs gènes seront de plus en plus représentés dans la population au fil des générations. Ceci conduira à l'évolution d'une maturité sexuelle de plus en plus précoce. Ainsi, une étude conduite dans dix populations contemporaines de chasseurs-cueilleurs a mis en évidence une relation entre mortalité et âge des premières règles : plus le risque de mourir avant 15 ans était élevé, plus la maturité sexuelle était précoce (Walter *et al.*, 2006b).

Dans un tel environnement où le risque de mortalité extrinsèque est élevé et où, par conséquent, la probabilité de se reproduire à un âge avancé est faible, il est de moins en moins utile en termes de valeur sélective d'allouer une partie des ressources, qui sont limitées, à des processus de maintenance permettant d'augmenter la longévité, tels que la réparation des tissus ou la défense contre les infections. Les organismes qui sont soumis à une forte mortalité extrinsèque (par exemple à un risque élevé de prédation) sont donc sélectionnés pour investir une grande proportion de leurs ressources dans la reproduction immédiate, au détriment des composantes de la longévité intrinsèque (robustesse, réparation, immunité, etc.). En d'autres termes, la sélection pour maintenir le soma diminue avec l'âge (Hamilton 1966). En effet, toute mutation ayant des effets négatifs mais n'apparaissant qu'à un âge avancé ne sera que faiblement contre-sélectionnée, d'une part parce que si la reproduction a lieu avant que ces effets n'apparaissent, la mutation aura un effet mineur ou nul sur la valeur sélective (Haldane 1942), d'autre part parce que dans de nombreux cas elle n'aura même pas le temps de s'exprimer à cause de la mortalité extrinsèque, donc la sélection contre cette mutation sera faible dans la population (Medawar 1952). Il en résulte une détérioration physiologique qui implique un risque de décès de plus en plus élevé au fil du temps : c'est ce qu'on appelle la sénescence. De la même manière, il semblerait qu'il y ait une sélection pour un développement et une histoire de vie accélérés dans les environnements imprévisibles où la mortalité est élevée : la plasticité développementale permet un ajustement aux conditions socioécologiques locales (Walker *et al.*, 2006b).

3.3. Les gènes pléiotropes

Un même gène peut avoir des effets sur de multiples composantes du phénotype. Quand ses effets sur la valeur sélective sont contraires, on parle de pléiotropie antagoniste : par exemple, la testostérone est associée à une position de dominance dans les interactions sociales (Mazur & Booth 1998), mais c'est aussi un immunosuppresseur (Wyle & Kent 1977).

Ainsi, certains gènes ont un effet bénéfique au début de la vie et néfaste vers la fin de la vie. La sélection de tels gènes est un compromis qui contribue à l'évolution de la sénescence (Williams 1957). Étant donnés des taux élevés de mortalité extrinsèque qui conduisaient en moyenne à une durée de vie humaine relativement courte, les effets des gènes apparaissant seulement à un âge avancé

sont restés neutres jusqu'à très récemment, accentuant encore davantage la sélection pour les effets bénéfiques en début de vie. Cette théorie, selon laquelle la sénescence est un trait d'histoire de vie façonné par la sélection naturelle, est soutenue par des études montrant (i) qu'il existe des variations héritables du taux de sénescence, et (ii) que les allèles qui ralentissent le vieillissement réduisent le succès reproducteur (Partridge & Gems 2006). Des études sur des centenaires ont révélé que la variation héritable de l'activité inflammatoire pourrait être impliquée dans la variation des taux de sénescence qui sont considérés comme un sous-produit de la sélection sur les processus inflammatoires: les bénéfices de l'inflammation en termes immunitaires au début de la vie contrebalanceraient les effets néfastes d'une condition proinflammatoire prolongée, à une période avancée de la vie, vis-à-vis de laquelle la sélection est souvent aveugle (Franceschi *et al.*, 2000). Un autre exemple est celui du facteur IGF-1 qui favorise la croissance foetale, puis la croissance des muscles et des os pendant l'enfance, mais qui favorise également, à un âge avancé, les cancers du sein et de la prostate (Mantzoros *et al.*, 1997; Peyrat *et al.*, 1993; Wolk *et al.*, 1998).

IV. Comment les hormones régulent les compromis

4.1. Testostérone et stratégies de reproduction

Présents dans tous les types de sociétés humaines, les symptômes de « couvade » (symptômes psychosomatiques des hommes qui s'identifient à la condition de la femme enceinte: prise de poids, nausées, etc.) sont associés à des changements hormonaux (Elwood & Mason 1994). Les pères exprimant les symptômes de couvade les plus importants sont en effet ceux qui ont la plus importante diminution du taux de testostérone à la naissance de l'enfant (Storey 2000). Chez les espèces où l'on observe des soins de la part des pères, les variations du niveau de testostérone chez les mâles reflètent les stratégies d'allocation des ressources entre l'accès aux partenaires et l'investissement parental (Wingfeld *et al.*, 1990). La production moyenne de testostérone d'un individu est positivement liée à sa propension à entrer en compétition avec d'autres mâles et négativement liée au niveau de ressources investies dans le soin aux enfants. Ce compromis varie entre

les individus d'une population suivant leurs stratégies de reproduction, mais aussi au cours de la vie d'un individu. Par exemple, chez de nombreuses espèces (certains poissons, oiseaux et mammifères), la transition vers la paternité est associée à une diminution du taux de testostérone. Cette variation hormonale est en revanche absente chez les espèces où seule la mère prodigue des soins (Reburn & Wynne-Edwards 1999).

Chez l'Homme, où le père est le plus souvent impliqué dans certains aspects du développement de l'enfant, les changements hormonaux liés à l'accès à la paternité ont été observés dans de nombreuses populations (Storey 2000; Berg & Wynne-Edwards 2001; Gray *et al.*, 2006; Gray *et al.*, 2007b; Alvergne *et al.*, 2009). Certains auteurs font l'hypothèse que la diminution du taux de testostérone permet d'augmenter le niveau « de réceptivité » à l'enfant (Storey 2000). De même, la formation d'un couple est associée à des changements hormonaux : les hommes en couple (mariés ou non) produisent moins de testostérone que les célibataires (Burnham *et al.*, 2003; Gray *et al.*, 2004, 2002, 2007a; van Anders & Watson 2007). Ainsi, la régulation de la production de testostérone est associée à la régulation des stratégies de reproduction chez les hommes. D'ailleurs, dans les populations où l'investissement du père est quasi-absent (donc en l'absence de compromis), on n'observe pas de variation du niveau de testostérone en fonction du statut marital et/ou de la paternité (Muller *et al.*, 2009). Cela a potentiellement des conséquences en termes de santé. En effet, la testostérone est un immunosuppresseur et sa production n'est pas indépendante du risque de cancer de la prostate (Thompson *et al.*, 2003). Par exemple, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de testostérone est associée à une diminution de 18,6 à 30,6 % du risque de développer un cancer de la prostate sur une période de sept ans (Thompson *et al.*, 2003). Le niveau de testostérone est aussi associé à certains comportements à risque (notamment la consommation excessive d'alcool). Ainsi, une forte exposition à cette hormone peut entraîner une diminution de la longévité. On sait d'ailleurs que les hommes en couple et ayant accédé à la paternité ont moins de chance d'être malade ; la diminution du taux de testostérone chez ces hommes pourrait en partie expliquer ce résultat.

Plus récemment, une étude longitudinale sur 624 hommes des Philippines a montré que parmi les hommes qui n'ont pas d'enfants et sont célibataires au début de l'étude, ceux qui ont le plus de chances d'être en couple et pères au moment du ré-échantillonnage (quatre ans plus tard) sont ceux qui produisaient le plus de testostérone (Gettler *et al.*, 2011). Ces derniers font aussi l'expérience

de la plus grande diminution du taux de testostérone au cours du temps par rapport à ceux qui sont restés célibataires et sans enfants. Enfin, parmi les pères, les hommes qui passent le plus de temps à s'occuper de leurs enfants sont aussi ceux qui ont le plus faible taux de testostérone (Gettler *et al.*, 2011).

4.2. Régulation de la croissance fœtale

La croissance fœtale est limitée par la capacité de l'utérus et du placenta à fournir des nutriments au fœtus. Ainsi, les jumeaux ont en moyenne un poids à la naissance plus faible que celui des singletons. En raison de cette contrainte maternelle, les gènes du fœtus ne sont pas les seuls déterminants de sa croissance : 40 % de la croissance fœtale seulement peuvent être attribués à des facteurs génétiques. La corrélation entre demi-frères ou demi-sœurs de même mère est beaucoup plus forte qu'entre demi-frères ou demi-sœurs de même père : contrairement à la taille adulte, qui est corrélée à la taille du père comme à la taille de la mère, la croissance fœtale est peu influencée par les gènes paternels (mais ils ont quand même une influence : voir chapitre V sur l'empreinte génomique et le conflit père-mère à ce sujet).

En fait, les hormones qui régulent la croissance fœtale (l'insuline et le facteur de croissance IGF-1) ne sont pas les mêmes que celles qui régulent la croissance à l'âge adulte (l'hormone de croissance). Cette différence constitue probablement une adaptation pour séparer la croissance fœtale du contrôle génétique paternel et assurer ainsi un lien étroit avec la disponibilité en nutriments qui dépend de la taille et de la condition de la mère, comme c'est le cas dans de nombreuses espèces. En effet, la condition de la mère est plus à même de refléter les conditions environnementales locales que celle du père : ainsi, chez les plantes, le pollen a pu être transporté sur de longues distances ; chez les mammifères, l'intégration des données de l'environnement tout au long de la grossesse a des chances d'être plus représentative des conditions locales actuelles que la production de sperme à un instant donné. Le fait que la croissance fœtale soit corrélée à la taille de la mère via des hormones spécifiques constitue aussi une adaptation cruciale dans les cas où le mâle est plus gros que la femelle (ce qui est fréquent chez les Mammifères) en raison des risques d'accouchement difficile, pouvant entraîner la mort de la mère et du fœtus.

4.3. Perturbateurs endocriniens et conséquences pour la santé

Depuis les années 1990, il est devenu évident que de nombreuses substances chimiques de synthèse modifient la biologie de l'Homme et de divers animaux (tous les vertébrés et certains invertébrés) en interférant avec le système endocrinien, celui-ci ayant pour fonction de réguler le métabolisme, la croissance et la fonction sexuelle. En effet, certains composés chimiques industriels ont des fonctions œstrogéniques, anti-œstrogéniques ou anti-androgéniques : ils ont la faculté de mimer ou de bloquer l'activité des hormones stéroïdes en se liant avec leur récepteur, modifiant ainsi la transcription des gènes intervenant dans la régulation de leur production (McLachlan 2003). C'est le cas des pesticides (par exemple le dichlorodiphényltrichloroéthane (DTT) a une action œstrogénique), des détergents, plastifiants, et autres composés industriels (comme la tributyltine (TBT) issue des peintures anti-salissures pour bateaux), ainsi que des hormones de synthèse utilisées en médecine (par exemple le diéthylstilbestrol ou DES, connu sous le nom de Distilbène en France et prescrit jusqu'en 1983 chez les femmes enceintes pour éviter les fausses-couches, toujours utilisé dans les thérapies anti-androgéniques contre le cancer de la prostate), en l'agriculture et dans l'industrie alimentaire (le DES a été utilisé pour stimuler la croissance des bovins et pour le chaponnage des coqs jusqu'en 1984). Chez l'Homme, l'utilisation du DES chez les femmes enceintes a eu des conséquences désastreuses, menant notamment à des malformations génitales, des risques augmentés de cancer du vagin, et de nombreux cas de stérilité pour les enfants exposés au DES in utero. En raison de l'utilisation massive de ces composés chimiques – le DES a été utilisé pendant plus de quarante ans – on retrouve ces composés à tous les niveaux de l'écosystème, et notamment dans les effluents des eaux usées.

Les conséquences de cette pollution pour l'Homme et les animaux sont multiples (Tableau 2) et impliquent une altération du développement reproductif : par exemple, il a été observé que les tortues qui vivent dans des étangs proches de fermes utilisant ces composés subissent une féminisation ; de même, les alligators du lac Apopka en Floride subissent une réduction de la taille du pénis sous l'effet du DTT (McLachlan 2003), etc. Chez l'Homme, il apparaît de plus en plus clairement que l'exposition aux composés chimiques ayant une fonction œstrogénique est une cause significative de la forte augmentation du nombre de cancers testiculaires chez les hommes jeunes au cours de ces cinquante dernières années (Figure 8), ainsi que du nombre de cancers du sein (Toppari *et al.*, 1996).

TABEAU 2 | Exemples d'anomalies développementales et reproductives attribuées à la dérégulation de la fonction endocrine par des composés chimiques chez les Vertébrés. D'après McLachlan (2003).

Espèce	Anomalie	Contaminant
Mammifères		
Humains	Gynécomastie, oligospermie, impuissance, hypogonadisme, baisse de la libido, réduction du nombre de spermatozoïde et de leur mobilité, irrégularités du cycle menstruel	DDT (dichlorodiphénylchloroethane), kepone, contraceptifs oraux, dérivés du stilbene
Vaches	Stérilité	Coumestrol
Moutons	Stérilité, problèmes à la mise bas	Isoflavonoïdes, coumestans
Phoques	Hypofertilité	PCB (biphényl polychloriné)
Visons	Déclin de la population, perturbations développementales et hormonales	PCB, dioxine
Lapins	Stérilité, absence d'ovulation, absence d'implantation de l'embryon	Isoflavonoïdes
Cochons d'Inde	Stérilité	Isoflavonoïdes, coumestans
Souris	Lésions prolifératives, tumeurs de l'appareil reproducteur, stérilité, inhibition de l'œstrus, inhibition de l'ovulation	DES (diéthylstilbestrol), isoflavonoïdes
Oiseaux		
Cailles japonaises	Anomalies hématologiques, du comportement reproductif, et de la morphologie des plumes	o,p'-DDT
Mouettes	Développement anormal de tissus ovariens et d'oviductes chez les embryons mâles	o,p'-DDT

Oiseaux aquatiques	Amincissement de la coquille des œufs, mortalité élevée, anomalies développementales, retards de croissance	DDE (dichlorodiphényldichlororéthylène), PCB (biphényl polychloriné), agonistes de l'ArH (récepteur de l'aryl hydrocarbure)
Reptiles		
Alligators	Gonades anormales et réduction de la taille du pénis, altération des taux d'hormones sexuelles	α,p' -DDT, p,p' -DDE, dicophol
Tortues de Floride	Développement reproductif anormal	Trans-nonachlor, cis-nonachlor, arochlor 1242, p,p' -DDE, chlordane
Poissons		
Gambusies	Expression anormale des caractères sexuels secondaires, masculinisation	Androstenedione
Gardons	Hermaphrodisme, vitellogénine chez les mâles, développement anormal des testis	Effluents d'eaux usées
Truites	Mortalité précoce, malformations, maladies	Dioxine, agonistes de l'ArH
Meuniers noirs	Taux réduits des stéroïdes sexuels, maturité sexuelle retardée, taille des gonades réduite	Pâte à papier blanchie, effluents d'usines
Poissons plats	Taux hormonaux, développement ovarien, et viabilité des œufs et des larves réduits	PAH (hydrocarbures polyaromatiques)

Le cancer du sein est associé au cadmium, «le nouvel œstrogène», métal lourd trouvé dans les fertilisants et présent dans l'air, l'eau et de nombreux aliments. D'une manière générale, en partant du constat que les hormones sexuelles permettent de réguler les compromis entre les traits d'histoire de vie, on peut prédire que des composés chimiques qui ont des actions similaires aux hormones endogènes peuvent, en altérant la régulation de la production de ces hormones, favoriser la fonction de reproduction aux dépens des autres, notamment celles de croissance (*i.e.* maturité sexuelle plus précoce) et de survie (*i.e.* réduction de la réparation somatique, diminution de la quantité d'énergie allouée à l'immu-

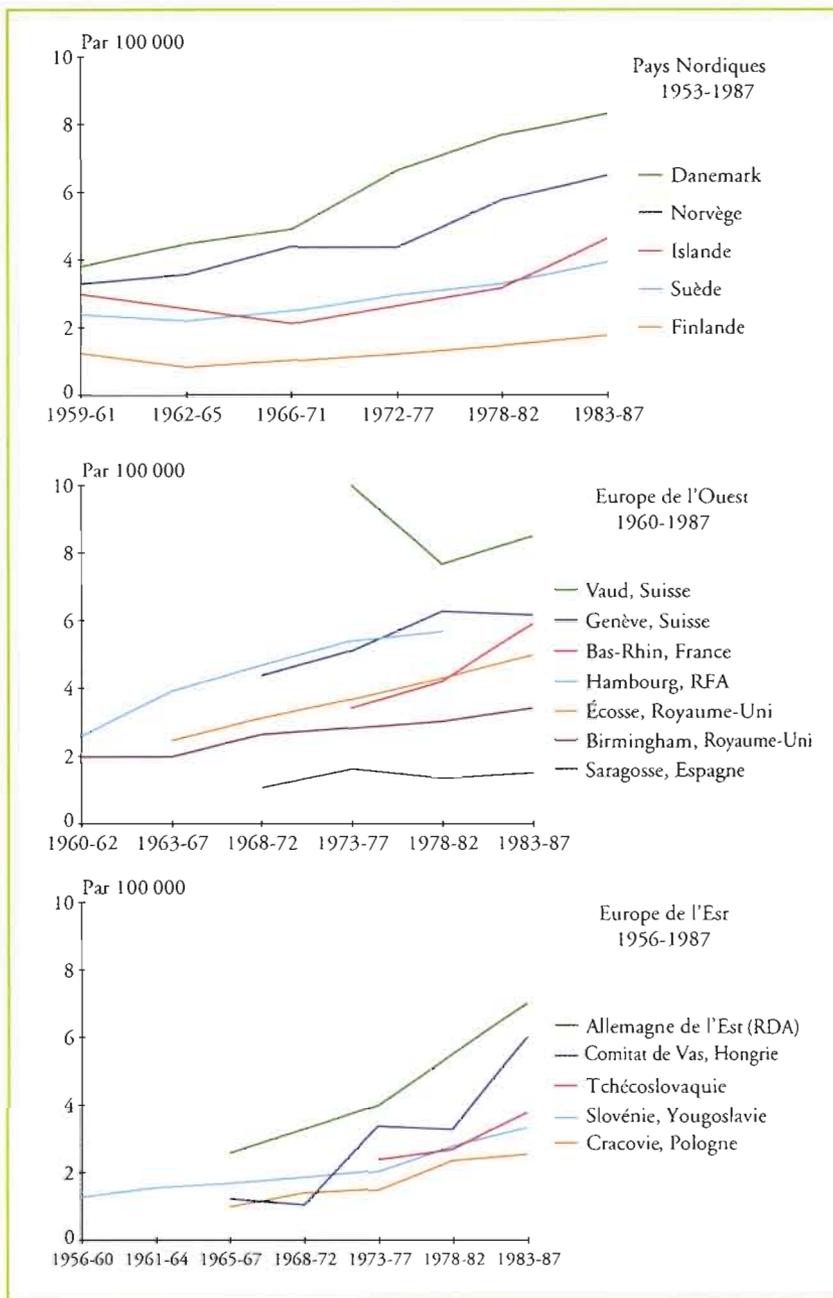


FIGURE 8 Augmentation de l'incidence du cancer testiculaire de 1953 à 1987 dans l'Europe du Nord, de l'Est et de l'Ouest. D'après Toppari *et al.* (1996).

nité, etc.). Cela pose par exemple la question des conséquences à long terme des thérapies œstrogéniques pour traiter l'ostéoporose ou diminuer les symptômes vasomoteurs et psychiques des femmes ménopausées.

V. **Nouvel environnement : nouvelles contraintes sur les compromis**

La santé des individus d'une population est le résultat de l'interaction entre le génome de ces individus et l'environnement dans lequel ils vivent. Au cours des 100 000 dernières années, les individus du genre *Homo* ont passé environ 90 % de leur histoire à chasser/pêcher et à cueillir pour subsister; une grande partie du génome a ainsi été sélectionnée dans ce contexte. Depuis l'avènement de l'agriculture dans le Moyen-Orient il y a environ 12 000 ans et la transition néolithique qui lui est associée, des modifications du génome ont eu lieu, en réponse aux pratiques culturelles (*e.g.* sélection de la lactase déshydrogénase pour les populations exposées à l'agriculture) et à l'environnement local (*e.g.* adaptation à la vie en altitude, à la quantité de radiation lumineuse, à la pression parasitaire). Cependant, ces modifications ont peu de chances d'avoir affecté significativement notre susceptibilité aux maladies métaboliques chroniques non transmissibles, car (1) ces maladies s'expriment après que l'enfant a survécu aux premières années de la vie et peut toucher les individus alors qu'ils se sont déjà reproduits; (2) toutes les populations contemporaines dont l'environnement est « moderne » en sont victimes (à divers degrés), quel que soit leur contexte écologique (Eaton *et al.*, 1994). Cette section a pour but de montrer comment des conditions environnementales récentes (à l'échelle de l'histoire évolutive humaine) interagissent avec la biologie humaine et génèrent ainsi une augmentation sans précédent de la fréquence de maladies métaboliques et chroniques non transmissibles.

5.1. **Développement et maladies métaboliques**

De nombreuses études montrent que le risque de développer des maladies métaboliques diverses (obésité, diabète de type II, risque cardiovasculaire, athérosclérose), dans les pays développés et en voie de développement, est fortement

lié aux conditions rencontrées très tôt au cours de la vie fœtale. En particulier, si les ressources disponibles pour un fœtus sont limitées (malnutrition de la mère), celui-ci naîtra avec un poids plus faible. La réponse métabolique immédiate du fœtus à la sous-nutrition est le catabolisme : il utilise ses propres réserves comme source d'énergie. Une sous-nutrition prolongée entraîne un ralentissement de la croissance, permettant une diminution de l'utilisation de ses réserves, ce qui augmente la capacité du fœtus à survivre. Il faut noter qu'en fonction de la période de sous-nutrition, différents organes seront affectés pour leur croissance (e.g. les reins lorsque le stress est présent à la fin de la gestation). Par conséquent, un même poids à la naissance peut refléter différentes trajectoires de croissance fœtale. Un poids faible à la naissance induit des valeurs altérées de la pression artérielle, du métabolisme du cholestérol, de la réponse de l'insuline au glucose, et globalement des fonctions endocrines et immunitaires déficientes, entraînant ainsi un risque plus élevé de développer des maladies métaboliques. Il faut noter que ces changements ne s'appliquent pas seulement aux valeurs extrêmes de poids à la naissance : il existe une relation continue entre le poids à la naissance et le risque de morbidité (Barker 1998). Décoder les processus qui régulent le développement en fonction des conditions environnementales est donc devenu central pour comprendre l'expression de maladies métaboliques. L'un des mécanismes par lequel un individu peut ajuster son histoire de vie et maximiser son succès reproducteur en fonction des conditions environnementales locales est la plasticité phénotypique. Par exemple, plus un organisme est dans un environnement nutritionnel limité, plus il sera avantageux de limiter la quantité de ressources allouée à la phase de croissance, pour préserver celle allouée à la reproduction (cf. section 2.1.). Cette régulation de l'allocation des ressources est liée à l'action d'hormones métaboliques et reproductives, elles-mêmes intimement liées. En particulier, en condition de stress alimentaire, la réponse est caractérisée par un investissement réduit dans la croissance somatique, une plus forte propension à stocker les graisses (permettant d'atténuer l'effet de périodes de carence) et, par conséquent, une plus grande résistance à l'insuline, induisant entre autres, une rapide prise de poids au cours de l'enfance en présence de ressources. Les adipocytes des individus qui ont un faible poids à la naissance sont aussi différents : ils emmagasinent plus de matières grasses et ont une plus grande capacité à utiliser ces réserves lors de périodes de stress (Kuzawa *et al.*, 2008).

Alors que ces ajustements ont pu être adaptatifs dans le passé, les changements culturels récents ont transformé l'environnement dans lequel un organisme se

développe – alimentation industrielle impliquant une augmentation de la consommation de sucres et de graisses saturées, ainsi qu'une baisse de la consommation de protéines (pour la même quantité de viande, le pourcentage de graisses dans la viande issue d'animaux sauvages est moitié moins important que dans celle issue d'animaux de l'agriculture industrielle, en général nourris au grain de maïs plutôt qu'à l'herbe); diminution de l'activité physique. Les réponses qui ont été sélectionnées au cours de notre histoire évolutive sont devenues maladaptatives, *i.e.* elles conduisent à des maladies métaboliques, dans un environnement contemporain industrialisé. Notons qu'un faible poids à la naissance est associé à une résistance à l'insuline dans les sociétés industrielles, mais pas dans les sociétés préindustrielles (en Gambie rurale; Moore *et al.*, 2001), où l'alimentation est traditionnelle. La plasticité en termes de croissance est limitée dans le temps et l'organisme adulte a, en général, perdu cette capacité de plasticité phénotypique. Il s'ensuit que les populations les plus vulnérables pour les maladies métaboliques sont celles nées dans un environnement pauvre, donc ayant une plus grande résistance à l'insuline en moyenne, mais vivant dans un environnement moderne caractérisé par une alimentation industrielle. Cela contribue à expliquer pourquoi l'augmentation de maladies métaboliques est encore plus importante dans les pays en voie de développement où le risque d'obésité a été multiplié par trois depuis 1980.

Les causes généralement invoquées pour expliquer les maladies métaboliques (excès de calories, activité physique insuffisante) permettent globalement d'expliquer pourquoi une suralimentation conduit à l'obésité. Cependant, l'approche évolutionniste permet de comprendre pourquoi la malnutrition rencontrée au cours du développement conduit aussi à l'obésité, et pourquoi la prise de poids est supérieure alors que la balance énergétique (consommation – dépense) reste la même (Wells 2012). Dans les deux cas, ce sont les conditions rencontrées au cours du développement qui modifient le métabolisme. On peut se demander si ces modifications métaboliques ne sont en fait que l'expression d'une pathologie plutôt qu'un ajustement des traits d'histoire de vie adaptatif dans un environnement traditionnel. Des expériences animales montrent que l'ensemble des réponses métaboliques associées au stress nutritionnel prénatal peut être totalement inversé par des injections de leptine, hormone reflétant l'état énergétique (Vickers *et al.*, 2005). Le fait que tout le système réponde de concert à un seul indice est considéré comme un argument contre l'hypothèse de compensation. Cependant, à ce jour, la nature adaptative ou pathologique des réponses déve-

loppementales au stress prénatal fait l'objet d'intenses débats (Bogin *et al.*, 2007 ; Gluckman *et al.*, 2007 ; Kuzawa 2007 ; Wells 2012). Quoi qu'il en soit, l'approche évolutionniste a permis de montrer que c'est en considérant le cycle de vie et son interaction avec l'environnement que nous serons mieux à même de faire face à l'épidémie de maladies métaboliques que subissent aujourd'hui les populations postindustrielles.

5.2. Changements de l'histoire de vie et cancer du système reproductif chez la femme

Le génome humain a été façonné pendant des milliers d'années dans un contexte bien différent de celui rencontré aujourd'hui, que ce soit en termes d'alimentation (traditionnelle vs industrielle) ou de patron de reproduction (forte fécondité vs faible fécondité). Il existe maintenant de nombreuses études suggérant que ces nouvelles conditions sont liées à l'apparition de cancers. Il semblerait que le risque pour une femme âgée de 60 ans de développer un cancer d'un sein soit cent fois plus important que celui d'une femme vivant dans un contexte préindustriel (Eaton *et al.*, 1994). Une première différence entre les populations traditionnelles et postindustrielles est la reproduction : les femmes des pays développés ont leurs premières menstruations plus tôt, un nombre de grossesses plus faible, et sans doute une ménopause plus tardive (Tableau 3). Il serait naïf de penser que les populations de chasseurs-cueilleurs sont des reliquats de notre histoire évolutive. Toutes les populations humaines contemporaines sont « évoluées », i.e. ont subi l'action de l'environnement au cours de milliers d'années, menant à des adaptations génétiques et culturelles. La raison pour laquelle les anthropologues évolutionnistes comparent les populations industrielles aux populations de chasseurs-cueilleurs est que le mode de subsistance de ces populations peut apporter des éléments de réponse sur les pressions de sélection ayant agi sur nos ancêtres (risque de mortalité) ainsi que sur leur mode de vie (calories dépensées par jour, quantité de protéines ingérées par jour, organisation sociale). L'écologie dans laquelle vivent ces populations est cependant potentiellement différente de celle des chasseurs-cueilleurs qui ont ensuite préféré l'agriculture ; elle est, de plus, extrêmement variable (du désert au pôle nord) et il n'existe pas de société qui soit « isolée », i.e. sans contact avec d'autres sociétés. La comparaison a donc des limites qu'il faut garder à l'esprit suivant les questions posées.

TABLEAU 3 | Différences de patrons de reproduction entre chasseurs-cueilleurs et américains, et risque de cancer associé. D'après Eaton *et al.* (1994).

Traits d'histoire de vie	Chasseurs-cueilleurs	Américains	Significativité pour le risque de cancer		
			Sein	Endomètre	Ovaire
Âge des règles	16,1	12,5	+	+	
Âge de 1 ^{re} reproduction	19,5	24,0 (toutes)	+		
		26,5 (études supérieures)			
Nombre d'années entre les 1 ^{res} règles et la 1 ^{re} reproduction	3,4	11,5 (toutes)	+		
		14,0 (études supérieures)			
Durée moy. d'allaitement	2,9 ans	3,0 mois	+		+
Nombre d'enfants vivants (pour les femmes ayant survécu jusqu'à 50 ans)	5,9	1,8	+	+	+
Âge à la ménopause	47	50,5	+	+	
Nombre total d'ovulations	160	450 (pour les femmes n'ayant pas pris la pilule)			+

La période d'allaitement est aussi fortement réduite. Étant donné que les femmes des pays développés passent moins de temps à être enceinte ou à allaiter, elles ovulent environ trois fois plus au cours de leur période reproductive (Eaton *et al.*, 1994). Cela conduit à différents patrons d'exposition à l'œstrogène, ce qui n'est pas indépendant du risque de cancer du système reproductif chez les femmes (du sein, de l'endomètre, de l'ovaire). Le risque du cancer du sein est lié à la prolifération des cellules épithéliales, sous le contrôle de l'œstrogène, et inversement lié au niveau de différenciation tissulaire. La plus grande période de différenciation tissulaire a lieu juste après la puberté, mais pour celles qui n'ont

pas d'enfants, de nombreux bourgeons tissulaires restent indifférenciés, ce qui rend les cellules épithéliales de ces structures très sensibles aux agents carcinogènes. Les cellules souches ont été récemment mises en cause dans l'origine de cancers. Elles seraient les seules à avoir la possibilité de muter de manière à devenir des cellules cancéreuses en raison du temps nécessaire à ces mutations – plusieurs années – alors que les cellules différenciées ont une espérance de vie de quelques semaines seulement. Elles seraient aussi responsables des récurrences de cancers. En revanche, la grossesse et la lactation induisent une différenciation de ces éléments, ce qui réduit le risque de cancer chez les populations préindustrielles. Le lien entre le taux d'œstrogène et le risque de cancer du système reproductif est soutenu par le fait que la prévalence de ce type de cancer est réduite chez les populations (*e.g.* asiatiques) et les individus qui présentent les taux d'œstrogène les plus faibles. Cela explique aussi pourquoi les thérapies de remplacement œstrogénique augmentent le risque de cancer du système reproductif, alors que parmi les hormones contraceptives celles qui sont constituées d'une combinaison d'œstrogène et de progestérone protègent au contraire contre le cancer de l'ovaire (Tsilidis *et al.*, 2011). En effet, l'action de la progestérone s'oppose à la prolifération cellulaire induite par l'œstrogène. De manière générale, la différence de patrons de reproduction entre les femmes vivant dans des populations de chasseurs-cueilleurs et celles vivant dans les sociétés postindustrielles implique pour ces dernières une plus grande exposition à l'œstrogène et une augmentation des risques de cancer (Tableau 4). Un second facteur qui varie entre les populations traditionnelles et postindustrielles est l'alimentation, la part de graisse du régime alimentaire de ces dernières étant bien plus importante (20-25 % vs 40 %), tandis que la part de fibres, impliquée dans la diminution du taux d'œstrogène libre, est diminuée (100 g/j vs 15 g/j; Eaton *et al.*, 1994). Pourtant, on prescrit en général aux patientes atteintes du cancer du sein un régime pauvre en fibres. Finalement, dans les populations développées et en voie de développement, on assiste à une « épidémie » d'obésité. Les femmes obèses ont un risque plus important de développer un cancer du sein et de l'endomètre. L'obésité est associée à une augmentation de l'œstrogène libre en raison d'une diminution de la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) ainsi qu'à une dégradation des précurseurs adrénérgiques.

TABEAU 4 | Risque relatif de cancer à 60 ans, en fonction du mode de vie (chasseurs-cueilleurs vs mode de vie occidentale) et de la prise de la pilule contraceptive.

	Sein	Épithélium ovarien	Endomètre
Chasseurs-cueilleurs	1	1	1
Américaines avec dix ans d'usage de contraceptifs oraux œstrogéniques	114	6,9	75
Américaines n'ayant jamais utilisé la pilule	114	24	240

Il est à noter que certaines femmes peuvent être plus sensibles que d'autres aux changements de mode de vie associés à la vie « moderne ». C'est le cas par exemple des femmes porteuses des mutations BRCA1 et BRCA2, expliquant 5 à 10 % des cancers du sein observés dans les populations. Si la majeure partie des cancers résultant de ces mutations est en général observée après la ménopause où la force de sélection est faible voire nulle (*cf.* sections 3.2. et 3.3.), des cas sont aussi observés avant la cessation de la reproduction. Pour comprendre la persistance de ces mutations en dépit du coût exprimé avant la ménopause, on peut se demander si être porteuse de BRCA1 ou BRCA2 est associé à un quelconque avantage, du point de vue de l'évolution. Une étude comparant la fertilité de femmes porteuses de cette mutation et nées dans l'Utah avant 1930 (fertilité « naturelle ») et après 1930 (donc âgées de 30 ans maximum lors de la mise en circulation de la pilule) révèle que les femmes porteuses de cette mutation ont un avantage lorsqu'elles se reproduisent en conditions naturelles : leur succès reproducteur est plus important (Figure 9) en raison d'intervalles de naissance plus rapprochés et d'une période de reproduction plus longue (Smith *et al.*, 2011). L'avantage procuré par cette mutation est cependant contrebalancé par un coût payé plus tard dans la vie : un exemple du compromis entre la fertilité à un jeune âge et la survie (da Silva 2012). Ce compromis a été modifié par l'avènement de l'ère postindustrielle où l'âge de première reproduction est retardé et l'espérance de vie augmentée. Ainsi, certaines mutations conservées par la sélection naturelle dans le passé peuvent s'avérer de plus en plus délétères dans le présent.

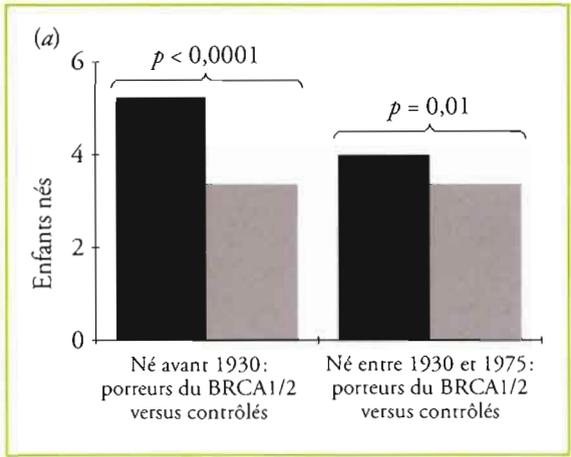


FIGURE 9 Nombre d'enfants des femmes porteuses de la mutation BRCA1/2 (associée au cancer du sein, barre foncée) et non porteuses (barre claire) en conditions de fertilité naturelle (gauche) et contrôlée (droite). Les femmes porteuses de la mutation ont un avantage reproductif en conditions « naturelles », mais pas en conditions modernes. D'après Smith *et al.* (2011).

5.3. Naissance médicalisée

L'accouchement par césarienne est préconisé par la médecine moderne lorsque le rapport entre la taille de la tête du fœtus et la largeur du bassin de la femme est tel que le risque de mortalité ou de séquelles graves est élevé. Les pourcentages de naissances par césarienne sont très élevés dans certains pays, tels que le Brésil où ils semblent attribuables à des préférences des hôpitaux et des cliniques, et non à de réelles nécessités médicales (Potter *et al.*, 2001 ; McCallum 2005). Cependant, les taux de césariennes augmentent dans de nombreux pays et il semblerait que les préférences médicales ne soient pas seules responsables. Les changements de régime alimentaire liés à l'apparition de l'agriculture (qui impliquent une diminution de la stature, une augmentation des graisses corporelles des femmes et une augmentation du poids des bébés à la naissance), et ceux liés à l'industrialisation (qui impliquent une augmentation de l'indice corporel avec en particulier les problèmes d'obésité) sembleraient être une cause majeure (Wells *et al.*, 2012). L'âge de la mère à son premier accouchement, de plus en plus élevé, constitue probablement une seconde cause (Liston 2003). Certains auteurs affirment que la pratique des césariennes elle-même pourrait induire une évolution vers des bébés globalement plus gros à la naissance (ou avec une plus

grosse tête), et des bassins plus étroits chez les femmes (Walsh 2008). La pratique des césariennes modifie en effet les pressions de sélection sur ces traits, en réduisant considérablement la mortalité et la morbidité associées aux cas d'inadéquation entre la taille de la tête et celle du bassin.

Les avancées de la médecine moderne ont également permis de diminuer considérablement la mortalité liée aux naissances prématurées. Cependant, elles n'ont pas pu en faire disparaître les conséquences en termes de morbidité, qui incluent des troubles cognitifs et sensoriels, des retards mentaux, des difficultés scolaires et comportementales, etc. (Saigal & Doyle 2008).

Conclusion

Ce chapitre souligne l'importance des compromis entre les différents traits d'histoire de vie dans l'évolution des stratégies de reproduction, et l'interdépendance entre les différentes composantes du phénotype. L'histoire de vie est donc le résultat de plusieurs pressions sélectives opérant dans différentes directions. Ainsi, les conséquences des variations de la disponibilité des ressources peuvent être comprises à la lumière des compromis qui en découlent.

Comme l'espèce humaine, chaque espèce a évolué avec une stratégie d'histoire de vie qui lui est propre, avec des patrons uniques de croissance, de maturation, de reproduction, d'interactions avec ses conspécifiques. La théorie d'histoire de vie montre comment les stratégies évolutives sont conditionnées par la disponibilité des ressources, et comment l'allocation de ces ressources aux différentes périodes de la vie a été optimisée au cours de l'évolution.

Une telle approche est très utile à la compréhension : (1) des variations entre populations ou entre générations de la susceptibilité aux maladies, (2) de l'effet de l'environnement précoce en interaction avec l'environnement actuel sur les patrons de développement, (3) des maladies âge-spécifiques, (4) des conséquences de la modification d'une fonction (par exemple l'investissement dans la reproduction) sur les autres fonctions (par exemple la survie), (5) des conséquences inattendues des traitements hormonaux visant à améliorer le confort de vie.

La théorie d'histoire de vie permet de comprendre que le corps ne peut pas être parfait car il est le résultat de compromis entre différents traits, qu'il n'existe pas de norme universelle concernant le développement de l'enfant. Plus généra-

lement, elle permet de remettre en question l'idée que toute déviation de la norme est l'expression d'une pathologie, et la notion même de norme, en y opposant le concept de réponse adaptative à un environnement. Comme les autres outils conceptuels de la médecine évolutionniste, la théorie des traits d'histoire de vie a donc des implications concrètes fondamentales pour les pratiques médicales et les politiques de santé publique.

Références

- Allal, N., Sear, R., Prentice, A.M., Mace, R. 2004.** An evolutionary model of stature, age at first birth and reproductive success in Gambian women. *Proceedings of the Royal Society of London B* 271 : 465-470.
- Alvergne, A., Faurie, C., Raymond, M. 2009a.** Father-offspring resemblance predicts paternal investment in humans. *Animal Behaviour* 78 : 61-69.
- Alvergne, A., Faurie, C., Raymond, M. 2009b.** Variation in testosterone levels and male reproductive effort: Insight from a polygynous human population. *Hormones and Behaviour* 56 : 491-497.
- Alvergne, A., Lawson, D.W., Clarke, P.M.R., Gurmu, E., Mace, R. 2013.** Fertility, parental investment, and the early adoption of modern contraception in rural Ethiopia. *American Journal of Human Biology* 25 : 107-115.
- Arnold, S.J. 1994.** Bateman's principles and the measurement of sexual selection in plants and animals. *American Naturalist* 144 : S126-S149.
- Barker, D.J.P. 1998.** In utero programming of chronic disease. *Clinical Science* 95 : 115-128.
- Bateson, P., Barker, D., Clutton-Brock, T.H., Deb, D., D'Udline, B., Foley, R.A., Gluckman, P., Godfrey, K., Kirkwood, T., Mirazon, L.M., McNamara, J., Metcalte, N.B., Monaghan, P., Spencer, H.G., Sultan, S.E. 2004.** Developmental plasticity and human health. *Nature* 430 : 419-421.
- Berezkei, T., Dunbar, R.I.M. 1997.** Female-biased reproductive strategies in a Hungarian gypsy population. *Proceedings of the Royal Society of London B* 364 : 17-22.
- Berg, S.J., Wynne-Edwards, K.E. 2001.** Changes in testosterone, cortisol, and estradiol levels in men becoming fathers. *Mayo Clinic Proceedings* 76 : 582-592.

- Blaffer Hrdy, S. 2011.** *Mothers and others: the evolutionary origins of mutual understanding*. Harvard University Press.
- Blurton Jones, N.G. 1986.** Bushman birth spacing: a test for optimal interbirth intervals. *Ethology and Sociobiology* 7: 91-105.
- Bogin, B. 2006.** Modern human life history, in Paine KHR (éds), *The evolution of human life history*. Santa Fe, School of American Research.
- Bogin, B., Varela Silva, M.I., Rios, L. 2007.** Life history trade-offs in human growth: adaptation or pathology? *American Journal of Human Biology* 19: 631-642.
- Bogin, B.A., Varela Silva, M.O.I. 2003.** Anthropometric variation and health: a biocultural model of human growth, *Journal of Children's Health* 1: 149-172.
- Bonner, J.T. 1965.** *Size and Cycle: An Essay on the Structure of Biology*. Princeton University Press, Princeton.
- Burnham, T.C., Chapman, J.F., Gray, P.B., McIntyre, M.H., Lipson, S.F., Ellison, P.T. 2003.** Men in committed, romantic relationships have lower testosterone. *Hormones and Behavior* 44: 119-122.
- Cameron, E.Z. 2004.** Facultative adjustment of mammalian sex ratios in support of the Trivers-Willard hypothesis: evidence for a mechanism. *Proceedings of the Royal Society of London B* 271: 1723-1728.
- Cant, M.A., Johnstone, R.A. 2008.** Reproductive conflict and the separation of reproductive generations in humans. *PNAS* 105: 5332-5336.
- Cuco, G., Arija, V., Iranzo, R., Vila, J., Prieto, MT., Fernandez-Ballart, J. 2006.** Association of maternal protein intake before conception and throughout pregnancy with birth weight. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 85: 413-421.
- da Silva, J. 2012.** BRCA1/2 mutations, fertility and the grandmother effect. *Proceedings of the Royal Society of London B* 279: 2926-2929.
- Dewey, K.G., Heinig, M.J., Nommsen-Rivers, L.A. 1995.** Differences in morbidity between breastfed and formula-fed infants. *Journal of Pediatrics* 126: 696-702.
- Eaton, S.B., Pike, M.C., Short, R.V., Lee, N.C., Trussell, J., Hatcher, R.A., Wood, J.W., Worthman, C.W., Blurton Jones, N.G., Konner, M.J., Bailey, R., Hurtado, A.M. 1994.** Women's reproductive cancers in evolutionary context. *The Quarterly Review of Biology* 69: 353-367.
- Ellison, P.T., Jasienska, G. 2007.** Constraint, pathology, and adaptation: how can we tell them apart? *American Journal of Human Biology* 19: 622-630.

Elwood, R.W., Mason, C. 1994. The couvade and the onset of paternal care: a biological perspective. *Ethology and Sociobiology* 15: 145-156.

English, K.M., Mandour, O., Steeds, R.P., Diver, M.J., Jones, T.H., Channer, K.S. 2000. Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms. *European Heart Journal* 21: 890-894.

Gettler, L.T., McDade, T.W., Feranil, A.B., Kuzawa, C.W. 2011. Longitudinal evidence that fatherhood decreases testosterone in human males. *PNAS* 108: 16194-16199.

Gibson, M., Mace, R. 2006. An energy saving development increases birth rate and childhood malnutrition in rural Ethiopia. *PLoS Medicine* 3: e87.

Gibson, M., Mace, R. 2003. Strong mothers bear more sons in rural Ethiopia, *Proceedings of the Royal Society of London B* 270: S108-S109.

Gillespie, D.O.S., Russell, A.F., Lummaa, V. 2008. When fecundity does not equal fitness: evidence of an offspring quantity versus quality trade-off in pre-industrial humans. *Proceedings of the Royal Society of London B* 275: 713-722.

Gluckman, P., Hanson, M.A., Beedle, A.S. 2007. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. *American Journal of Human Biology* 19: 1-19.

Gluckman, P.D., Hanson, M.A. 2006. Evolution, development and timing of puberty. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 17: 7-12.

Goldman, A.S. 2000. Modulation of the gastrointestinal tract of infants by human milk. Interfaces and interactions: An evolutionary perspective. *Journal of Nutrition* 130: 426S-431S.

Gray, P.B. 2003. Marriage, parenting, and testosterone variation among kenyan swahili men. *American of physical anthropology* 122: 279-286.

Gray, P.B., Chapman, J.F., Burnham, T.C., McIntyre, M.H., Lipson, S.F., Ellison, P.T. 2004. Human male pair bonding and testosterone. *Human Nature* 15(2): 119-131.

Gray, P.B., Ellison, P.T., Campbell, B.C. 2007a. Testosterone and marriage among Aisaal men of northern kenya. *Current Anthropology* 48: 750-755.

Gray, P.B., Kahlenberg, S.M., Barrett, E.S., Lipson, S.F., Ellison, P.T. 2002. Marriage and fatherhood are associated with lower testosterone in males. *Evolution and Human Behavior* 23: 193-201.

- Gray, P.B., Parkin, J.C., Samms-Vaughan, M.E. 2007b.** Hormonal correlates of human paternal interactions: A hospital-based investigation in urban Jamaica. *Hormones and Behavior* 52: 499-507.
- Gray, P.B., Yang, C.J., Pope, H.G. 2006.** Fathers have lower salivary testosterone levels than unmarried men and married non-fathers in Beijing, China. *Proceedings of the Royal Society of London B* 273: 333-339.
- Haldane, J.B.S. 1942.** *New Paths in Genetics*. London, Harper.
- Hamilton, W.D. 1966.** The moulding of senescence by natural selection. *Journal of Theoretical Biology* 12: 12-45.
- Hawkes, K. 2006.** Slow life histories and human evolution, in Paine KHRR (éds), *The evolution of human life histories*. Sante Fe, School of American Research Press.
- Hawkes, K., O'Connell, J.F., Blurton Jones, N.G., Alvarez, H., Charnov, E.L. 1998.** Grandmothering, menopause, and the evolution of human life histories. *PNAS* 95: 1336-1339.
- Helle, S. 2008.** A tradeoff between reproduction and growth in contemporary Finnish women. *Evolution and Human Behavior* 29: 189-195.
- Helle, S., Lummaa, V., Jokela, J. 2002.** Effect of producing sons on maternal longevity in premodern populations. *Science* 298: 5592.
- Hill, K., Hurtado, M. 2012.** Human reproductive assistance. *Nature* 483: 160-161.
- Hill, K., Kaplan, H. 1999.** Life History Traits in Humans: Theory and Empirical Studies. *Annual Review of Anthropology* 28: 397-430.
- Hill, K.R., Walker, R.S., Božičević, M., Eder, J., Headland, T., Hewlett, B., Hurtado, M.A., Marlowe, F., Wiessner, P., Wood, B. 2011.** Co-residence patterns in hunter-gatherer societies show unique human social structure. *Science* 331: 1286-1289.
- Hobcraft, J.N., McDonald, J.W., Rutstein, S.O. 1985.** Demographic determinants of infant and early child mortality: a comparative analysis. *Population Studies* 39: 363-385.
- Joffe, T.H. 1997.** Social pressures have selected for an extended juvenile period in primates. *Journal of Human Evolution* 32: 593-605.
- Kaplan, H., Hill, K.R., Lancaster, J.B., Hurtado, A.M. 2000.** A theory of human life history evolution: diet, intelligence, and longevity. *Evolutionary anthropology* 9: 156-185.
- Kaplan, H. 1996.** A theory of fertility and parental investment in traditional and modern human societies. *Yearbook of Physical Anthropology* 39: 91-135.

Kuzawa, C.W. 2007. Developmental origins of life history: growth, productivity, and reproduction. *American Journal of Human Biology* 19: 654-661.

Kuzawa, C.W., Gluckman, P., Hanson, H.A., Beedle, A.S. 2008. Evolution, developmental plasticity and metabolic disease, in Stearns SC, Koella JC (éds), *Evolution in health and disease*. 2nd ed. Oxford, Oxford University Press.

Lahdenpera, M.D., Gillespie, O.S., Lummaa, V., Russell, A.F. 2012. Severe inter-generational reproductive conflict and the evolution of menopause. *Ecology Letters* 15: 1283-1290.

Lahdenpera, M., Lummaa, V., Helle, S., Tremblay, M., Russell, A.F. 2004. Fitness benefits of prolonged postreproductive lifespan in women. *Nature* 428: 178-181.

Lawson, D.W., Alvergne, A., Gibson, B. 2012. The life-history trade-off between fertility and child survival. *Proceedings of the Royal Society of London B* 279(1748): 4755-4764.

Lawson, D.W., Mace, R. 2011. Parental investment and the optimization of human family size. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B* 366: 333-343.

Lazurus, J. 2002. Human sex ratios: adaptations and mechanisms, problems and prospects, in I. Hardy (éds), *Sex ratio: concepts and research methods*, Cambridge, Cambridge University Press, pp. 287-311.

Liston, W.A. 2003. Rising caesarean section rates: can evolution and ecology explain some of the difficulties of modern childbirth? *Journal of the Royal Society of Medicine* 96: 559-561.

Lummaa, V. 2001. Reproductive investment in pre-industrial humans: the consequences of offspring number, gender and survival. *Proceedings of the Royal Society of London B*, 268: 1977-1983.

Lummaa, V. 2007. Life-history theory, longevity and reproduction in humans, in Dunbar RIM, Barrett L (éds), *Oxford Handbook of Evolutionary Psychology*. Oxford University Press.

Lummaa, V., Clutton-Brock, T. 2002. Early development, survival and reproduction in humans. *Trends in Ecology & Evolution* 17: 141-147.

Mace, R., Alvergne, A. 2012. Female reproductive competition within families in rural Gambia. *Proceedings of the Royal Society of London B*, 279: 2219-27.

Mantzoros, C.S., Tzonou, A., Signorello, L.B., Stampfer, M., Trichopoulos, D., Adami, H.-O. 1997. Insulin-like growth factor I in relation to prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *British Journal of Cancer* 76: 1115-1118.

- Mathews, F., Johnson, P.J., Neil, A. 2008.** You are what your mother eats: evidence for maternal preconception diet influencing foetal sex in humans. *Proceedings of the Royal Society of London B*, 275: 1661-1668.
- Mazur, A., Booth, A. 1998.** Testosterone and dominance in men. *Behavioural and Brain Sciences* 21: 353-397.
- McCallum, C. 2005.** Explaining caesarean section in Salvador da Bahia, Brazil. *Sociology of Health @ Illness* 27: 215-242.
- McLachlan, J.A. 2003.** Environmental signaling: what embryos and evolution teach us about endocrine disrupting chemicals. *Endocrine Reviews* 22: 319-341.
- Medawar, P.B. 1957.** Old age and natural death, in: Medawar, P.B. (éds), *The Uniqueness of the Individual*. London, Methuen and Co.
- Migliano, A., Vinicius, L., Mirazón Lahr, M. 2007.** Life history trade-offs explain the evolution of human pygmies. *PNAS* 104: 20216-20219
- Moore, S.E., Halsall, I., Howarth, D., Poskitt, E.M., Prentice, A.M. 2001.** Glucose, insulin and lipid metabolism in rural Gambians exposed to early malnutrition. *Diabetic Medicine* 18: 646-653.
- Mortensen, E.L., Michaelsen, K.F., Sanders, S.A., Reinisch, J.M. 2002.** The association between duration of breastfeeding and adult intelligence. *The Journal of the American Medical Association* 8(18): 2365-2371.
- Muller, M.N., Marlowe, F.W., Bugumba, R., Ellison, P.T. 2009.** Testosterone and paternal care in East African foragers and pastoralists. *Proceedings of the Royal Society of London B* 276: 347-354.
- Myers, J.H. 1978.** Sex ratio adjustment under food stress-maximization of quality or numbers of offspring, *American Naturalist* 112: 381-388.
- Nettle, D. 2008.** Why do some dads get more involved than others? Evidence from a large British cohort. *Evolution and Human Behavior* 29: 416-423.
- Paolo Viazzo, P. 2001.** Mortality, fertility, and family, in: Kertzer, D.I., Barbagli, M. (éds), *The history of the European family*. Vol. 1. Yale University Press.
- Parent, A.S., Teilmann, G., Juul, A., Skakkebaek N.E., Toppari J., Bourguignon J.P. 2003.** The Timing of Normal Puberty and the Age Limits of Sexual Precocity: Variations around the World, Secular Trends, and Changes after Migration. *Endocrine Reviews* 24: 668-693.
- Partridge, L., Gems, D. 2006.** Beyond the evolutionary theory of ageing: from functional genomics to evo-gero. *Trends in Ecology and Evolution* 21: 334-340.

- Penton-Voak, I.S., Chenb, J.Y. 2004.** High salivary testosterone is linked to masculine male facial appearance in humans. *Evolution and Human Behavior* 25 : 229-241.
- Peyrat, J.P., Louchez, M.M., Lefebvre, J. 1993.** Plasma insulin-like growth factor-1 (IGF-1) concentrations in human breast cancer. *European Journal of Cancer* 29 : 492-497.
- Pollet, T.V., Fawcett, T.W., Buuk, A.P., Nettle, D. 2009.** Sex ratio biasing towards daughters among lower-ranking co-wives in Rwanda, *Biology Letters* 5 : 1-4.
- Potter, J.E., Berquo, E., Perpetuo, I.H., Leal, O.F., Hopkins, K., Souza, M.R., Formiga, M.C. 2001.** Unwanted caesarean sections among public and private patients in Brazil: prospective study. *British Medical Journal* 323 : 1155-1158.
- Pontzer, H., Raichlen, D.A., Wood, B.M., Mabulla, A.Z.P., Racette, S.B., Marlowe, F.W. 2012.** Hunter-gatherer energetics and human obesity. *Plos One* 7 : e40503.
- Prema, K., Nadamuni, A., Neelakumari, S., Ramalakshmi, B. 1981.** Nutrition-fertility interaction in lactating women of low income groups. *British Journal of Nutrition* 45 : 461-467.
- Rantala, M.J., Moore, F.R., Skrinda, I., Krama, T., Kivleniece, I., Kecko, S., Krams, I. 2012.** Evidence for the stress-linked immunocompetence handicap hypothesis in humans. *Nature Communications* 3 : 694.
- Reburn, C.J., Wynne-Edwards, K.E. 1999.** Hormonal changes in male of a naturally biparental and a uniparental mammal. *Hormones and behavior* 35 : 163-176.
- Robson, S.L., Smith, K.R. 2011.** Twinning in humans: maternal heterogeneity in reproduction and survival. *Proceedings of the Royal Society of London B* 278 : 3755-3761.
- Roche, J.R., Lee, J.M., Berry, D.P. 2006.** Pre-Conception Energy Balance and Secondary Sex Ratio-Partial Support for the Trivers-Willard Hypothesis in Dairy Cows, *Journal of Dairy Science*, 89 : 2119-2125.
- Roff, D. 2002.** *Life History Evolution*. Sunderland, Sinauer Associates, pp. 527.
- Rickard, I., Courtiol, A., Lummaa, V. 2012.** Why is lifetime fertility higher in twinning women? *Proceedings of the Royal Society of London B* 279 : 2510-1.
- Saigal, S., Doyle, L.W. 2008.** An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 371 : 261-69.
- Sear, R., Mace, R. 2008.** Who keeps children alive? A review of the effects of kin on child survival. *Evolution and Human Behavior* 29 : 1-18.
- Shanley, D.P., Sear, R., Mace, R., Kirkwood, T.B.L. 2007.** Testing evolutionary theories of menopause. *Proceedings of the Royal Society B* 274 : 2943-2949.

Smith, K.R., Hanson, H.A., Mineau, G.P., Buys, S.S. 2011. Effects of BRCA1 and BRCA2 mutations on female fertility. *Proceedings of the Royal Society of London B* 279: 1389-1395.

Stearns, S.C. 1992. *The evolution of life histories*. Oxford, Oxford University Press.

Storey, A.E. 2000. Hormonal correlates of paternal responsiveness in new and expectant fathers. *Evolution and Human Behavior* 21: 79-95.

Tamimi, R.M., Lagiou, P., Mucci, L.A., Hsieh, C., Adami, H., Trichopoulos, D. 2003. Average energy intake among pregnant women carrying a boy compared with a girl, *British Medical Journal* 326: 1245-1246.

Thompson, I.M., Goodman, P.J., Tangen, C.M., Scott Lucia, M., Miller, G.J., Ford, L.G., Lieber, M.M., Cespedes, R.D., Atkins, J.N., Lippman, S.M., Carlin, S.M., Anne Ryan, B.A., Connie, R.N., Szczepanek, R.N., Crowley, J.J., Coltman, C.A. 2003. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *New England Journal of Medicine* 349: 215-224.

Toppari, J., Larsen, J., Christiansen, P., Giwercman, A., Grandjean, P., Guillette, L.J., Jegou, B., Jensen, T.K., Jouannet, P., Keiding, N., Leffers, H., McLachlan, J.A., Meyer, O., Müller, J., Rajpert-De Meyts, E., Scheike, T., Sharpe, R., Sumpter, J., Shakkebaek, N.E. 1996. Male reproductive health and environmental Xenoestrogens. *Environmental Health Perspectives* 104(4): 741-803.

Towne, B., Czerwinski, S.A., Demerath, E.W., Blangero, J., Roche, A.F., Siervogel, R.M. 2005. Heritability of age of menarche in girls from the Fels longitudinal study. *American Journal of Physical Anthropology* 128: 210-219.

Trivers, R., Willard, D. 1973. Natural selection of parental ability to vary the sex ratio of offspring. *Science* 179: 90-92.

Tsilidis, K.K., Allen, N.E., Key, T.J., Dossus, L., Lukanova, A., Bakken, K. 2011. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *British Journal of Cancer* 105: 1436-1442.

van Anders, S.M., Watson, N.V. 2007. Testosterone levels in women and men who are single, in long-distance relationships, or same-city relationships. *Hormones and Behavior* 51: 286-291.

Vickers, M.H., Gluckman, P.D., Coveny, A.H., Hofman, P.L., Cutfield, W.S., Gertler, A., Breier, B.H., Harris, M. 2005. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology* 146: 4211-4216.

Walker, R., Burger, O., Wagner, J., Von Rueden, C.R. 2006a. Evolution of brain size and juvenile periods in primates. *Journal of Human Evolution* 51: 480-489.

- Walker, R., Gurven, M., Hill, K., Migliano, A., Chagnon, N., De Souza, R., Djurovic, G., Hames, R., Hurtado, A.M., Kaplan, H., Kramer, K., Oliver, W.J., Valeggia, C., Yamauchi, T. 2006b.** Growth rates and life histories in twenty-two small-scale societies. *American Journal of Human Biology* 18: 295-311.
- Walsh, J.** Evolution and the cesarean section rate. *American Biology Teacher* 70: 401-4.
- Wells, J.C.K., DeSilva, J.M., Stock, J.T. 2012.** The Obstetric Dilemma: An Ancient Game of Russian Roulette, or a Variable Dilemma Sensitive to Ecology? *Yearbook of Physical Anthropology* 55: 40-71.
- Wells, J.K. 2012.** Obesity as malnutrition: the role of capitalism in the obesity global epidemic. *American Journal of Human Biology* 24: 261-276.
- Wells, J.K. 2000.** Natural selection and sex differences in morbidity and mortality in early life, *Journal of Theoretical Biology* 202: 65-76.
- Wingfeld, J.C., Hegner, R.E., Dufty, A.M., Ball, G.F. 1990.** The « challenge hypothesis »: theoretical implications for patterns of testosterone secretion, mating systems, and breeding strategies. *American Naturalist* 136: 829-846.
- Wrangham, R., Conklin-Brittain, N.L. 2003.** Cooking as a biological trait. *Comparative Biochemistry and Physiology* 136: 35-46.
- Wolk, A., Mantzoros, C.S., Andersson, S.-O., Bergström, R., Signorello, L.B., Laggiou, P., Adami, H.-O., Trichopoulos, D. 1998.** Insulin-Like Growth Factor 1 and Prostate Cancer Risk: A Population-Based, Case-Control Study. *Journal of the National Cancer Institute* 90: 911-915.
- Wyle, F.A., Kent, J.R. 1977.** Immunosuppression by sex steroid hormones. *Clinical & Experimental Immunology* 27: 407-415.

Chapitre 4

CONFLITS GÉNÉTIQUES : EXEMPLES DANS L'ESPÈCE HUMAINE

Jean-Baptiste André
Laboratoire Écologie et Évolution – CNRS

Introduction

1. Les conflits génétiques

En première analyse, la sélection naturelle favorise les organismes qui se reproduisent le plus efficacement. De génération en génération, elle façonne des systèmes fonctionnels, bien adaptés à leur environnement. D'après ce raisonnement, si le corps humain est parfois l'objet de dysfonctionnements c'est donc nécessairement à cause des limites de l'action de la sélection naturelle. Parce qu'il y a des contraintes physiques, des contingences historiques, ou des changements récents de l'environnement, la sélection naturelle n'est pas toute puissante et les organismes ne sont donc pas parfaitement adaptés. Ils dysfonctionnent.

Dans ce chapitre nous allons voir une autre raison, plus profonde, pour laquelle les organismes, et en particulier le corps humain, ne fonctionnent pas toujours de manière harmonieuse. Nous verrons que les systèmes vivants ne dysfonctionnent pas uniquement malgré l'action de la sélection naturelle, mais parfois aussi à cause de celle-ci. En effet, le raisonnement évolutionniste sommaire évoqué au-dessus est faux. La sélection naturelle favorise bien des « entités » efficaces pour se répliquer elles-mêmes, mais ces entités ne sont pas les organismes, ce sont les gènes, parce que ce sont les gènes, et non les organismes, qui se répliquent de génération en génération (Hamilton 1964 ; Williams 1966 ; Dawkins 1976).

Dans la très grande majorité des cas, la meilleure façon pour un gène d'être bien représenté dans la génération suivante consiste à participer à la construction de l'organisme le plus efficace possible, parce que c'est via la reproduction de cet organisme que le gène se transmettra. Mais il y a d'autres voies par lesquelles un gène peut favoriser sa propre transmission, des voies qui entrent alors en conflit avec le fonctionnement de l'organisme dans son ensemble. On appelle les gènes qui empruntent ces voies des gènes « égoïstes » ou, plus rigoureusement, des éléments génétiques égoïstes (parce que certains ne codent pas pour des protéines). C'est de ces éléments génétiques et de leurs conséquences sur la santé humaine qu'il s'agira dans ce chapitre.

2. Modes de transmission et conflits génétiques

S'il peut y avoir antagonisme entre reproduction de certains gènes et fonctionnement de l'organisme c'est parce que l'ensemble des gènes portés par un

individu n'est pas transmis en un bloc, mais de manière partiellement indépendante. Lors de la reproduction d'un individu, la moitié de ses gènes seulement est transmis à chaque descendant, l'autre moitié en est absente et, si c'est un mâle, ses gènes mitochondriaux ne se transmettent même pas du tout. À cause de cette indépendance partielle de leur transmission, la sélection naturelle n'agit pas sur tous les gènes de l'organisme dans la même direction. On dit que les gènes sont en conflit évolutionnaire entre eux.

Pour bien comprendre pourquoi une indépendance dans la transmission conduit à des conflits, il est utile de faire un détour par un domaine dans lequel l'existence de conflits est évidente : celui des agents infectieux (parasites, bactéries, virus). Considérons un agent infectieux, par exemple le *Plasmodium*, agent du paludisme. Les gènes d'un individu *Plasmodium* sont, au moins temporairement, portés par un organisme humain. Leur survie dépend donc de la survie de cet hôte. Dans ce cas pourquoi ces gènes ont-ils un effet néfaste à la santé humaine ? Pourquoi la sélection naturelle favorise-t-elle des gènes de *Plasmodium* qui provoquent le paludisme, plutôt que des gènes qui améliorent par exemple la coagulation sanguine ou rendent plus intelligents ? Tout simplement parce que la transmission des gènes du *Plasmodium* est partiellement indépendante de la survie et de la reproduction de leur hôte ; leur bonne transmission implique par exemple qu'ils soient présents en forte densité dans le sang de leur hôte, ce qui entre en conflit avec sa santé. Si l'agent du paludisme était transmis exclusivement aux enfants biologiques de son hôte, au lieu d'être transmis par les moustiques, la sélection naturelle favoriserait des gènes de *Plasmodium* qui améliorent la survie et la reproduction et il n'y aurait pas de maladie appelée paludisme. Ainsi c'est l'indépendance de la transmission des gènes du *Plasmodium* et des gènes de l'hôte qui est responsable de l'existence d'un conflit, parce que ce qui est bon pour l'un ne l'est pas pour l'autre, et c'est ce conflit qui engendre la maladie.

Aussi surprenant que cela puisse paraître, il en va exactement de même au sein du génome d'un individu. Parce que tous les éléments de notre génome ne sont pas transmis en un seul bloc, la reproduction de certains gènes, ou de certains éléments génétiques, entre en conflit avec la reproduction d'autres éléments génétiques et ces conflits ont, comme les maladies infectieuses, des répercussions sur notre santé.

D'un point de vue terminologique, on parle de conflit évolutionnaire (ou simplement de conflit) dès lors que deux éléments génétiques sont soumis à des pressions de sélection partiellement antagonistes ; autrement dit lorsque « ce qui

est bon pour l'un ne l'est pas pour l'autre». On parle plus spécifiquement de conflit génétique (ou plus rigoureusement de conflit intra-génomique) lorsque deux éléments génétiques portés par le même individu sont en conflit évolutionnaire (voir Burt & Trivers 2006 pour un panorama complet).

Dans ce chapitre nous nous intéresserons majoritairement à des conflits intra-génomiques, qui s'expriment de façon interne à l'organisme (sections 1, 2, 3 et 4.2). Nous verrons notamment que certains gènes biaisent le processus de la méiose et se trouvent transmis à une fraction disproportionnée des descendants, ce qui les avantage dans la compétition darwinienne au détriment des autres gènes de l'organisme (section 1). Nous verrons que les gènes mitochondriaux sont en conflit avec les gènes nucléaires du point de vue de leurs effets chez les mâles (section 2). Nous montrerons que le développement des cancers et la prolifération des éléments transposables sont des conséquences d'un conflit entre deux niveaux d'action de la sélection naturelle (section 3). Enfin, nous décrirons les conflits intra-génomiques qui façonnent la grossesse et le développement des enfants (section 4.2). Mais nous verrons aussi que la grossesse est l'objet d'un conflit évolutionnaire entre deux individus différents (la mère et son enfant) dont les conséquences médicales sont importantes (section 4.1).

I. Conflits autour de la ségrégation : la distorsion de transmission

La dystrophie myotonique de Steinert est une maladie autosomique dominante due à des répétitions de trinuécléotides. Lorsqu'un homme hétérozygote malade et une femme homozygote non malade font des enfants, chacun d'entre eux devrait avoir exactement une chance sur deux d'être malade. Or, l'observation de pedigrees a montré que l'allèle responsable de la maladie était transmis à environ 60 % des enfants (Carey *et al.*, 1994). C'est ce qu'on appelle une distorsion de transmission.

Chez les espèces diploïdes, chaque locus est présent en deux copies homologues au sein de chaque individu. Lors de la reproduction sexuée, seul un allèle sur deux est transmis à chaque descendant, c'est la ségrégation Mendélienne. Pour la majorité des locus, la ségrégation est aléatoire, c'est-à-dire qu'un allèle présent

dans un individu a exactement une chance sur deux d'être présent dans chacun de ses descendants. Autrement dit, la ségrégation est une loterie équitable. Dans ce cas, la seule manière pour un gène de maximiser son propre succès reproducteur est de maximiser le nombre total de descendants produits par l'individu qui le porte, descendants dans lesquels il a exactement une chance sur deux de se trouver.

Mais certains gènes parviennent à biaiser cette loterie. Ils pipent les dés de la ségrégation en leur faveur et se trouvent présents dans une fraction disproportionnée des descendants. Ce sont des distorateurs de transmission. Le gène responsable de la maladie de Steinert en est un exemple, parmi de nombreux autres. Les mécanismes par lesquels des gènes peuvent biaiser la ségrégation sont nombreux. Dans cette partie, nous verrons dans un premier temps un exemple particulièrement illustratif et documenté de distorsion chez la drosophile. Nous verrons ensuite les autres mécanismes les plus importants par lesquels cette distorsion peut avoir lieu ainsi que, lorsqu'elles sont connues, leurs conséquences sur la santé humaine. Enfin, nous verrons que de nombreuses conditions pathologiques chez l'humain sont sujettes à des distorsions de transmission.

1.1. Le système SD de la drosophile, un tueur de gamètes

La première étape de la reproduction d'un individu consiste à produire des cellules reproductrices haploïdes, les gamètes. Celles-ci sont produites à partir de précurseurs diploïdes, les spermatogonies chez le mâle, les ovogonies chez la femelle, après une succession de deux divisions cellulaires au cours desquelles leur information génétique est réduite de moitié, la méiose. Si la gamétogenèse est équitable, la moitié exactement des gamètes produits par un individu porte chaque allèle homologue d'un locus hétérozygote.

Le système Segregation distorter (SD) de la drosophile parvient à biaiser ce processus en sa faveur lors de la gamétogenèse mâle. Au lieu de 50 % de descendants de chaque type, une drosophile mâle hétérozygote pour ce locus (de génotype + / SD) produit entre 95 % et 99 % de descendants porteurs de SD (Lyttle 1991 ; Temin *et al.*, 1991). Le système SD parvient à ce résultat par une action machiavélique: il provoque la destruction des spermatozoïdes qui ne le contiennent pas (Figure 1). SD est en fait un complexe de plusieurs gènes liés entre eux, portés par le chromosome 2 (voir Larracuente & Presgraves 2012 pour une revue récente sur ce système). Deux locus en particulier sont essentiels

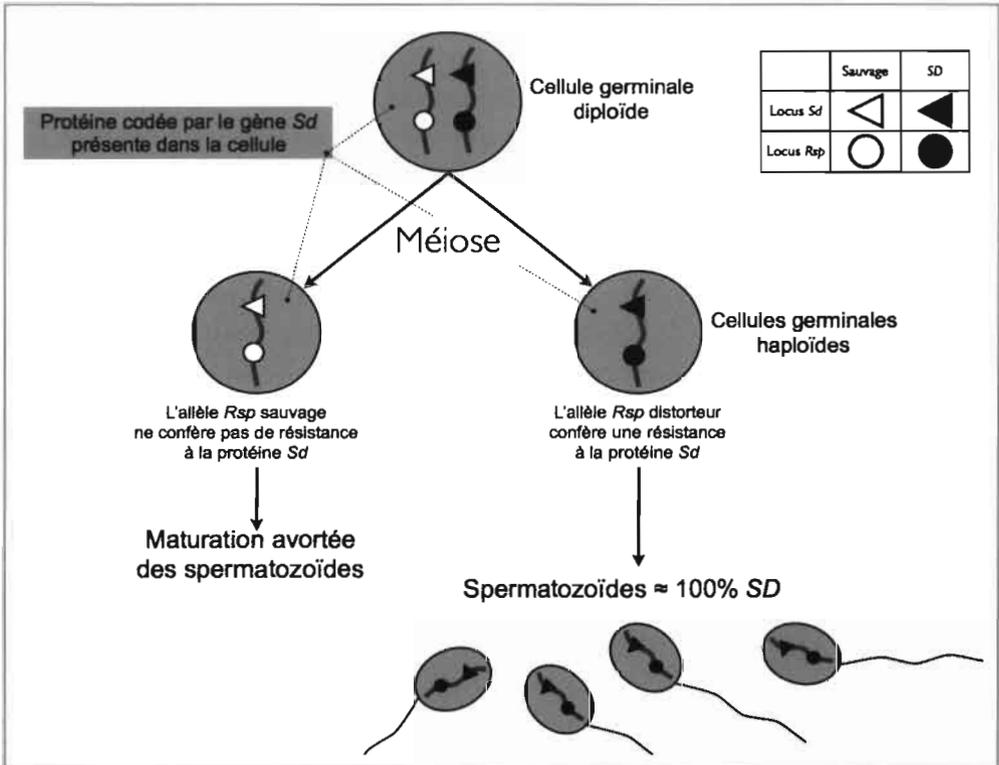


FIGURE 1) Représentation schématique de la distorsion de ségrégation réalisée par le système SD lors de la spermatogénèse chez la drosophile. Chaque cellule de la lignée germinale (haploïde ou diploïde) est représentée comme un cercle contenant une ou deux versions du chromosome 2 portant les deux loci essentiels du système SD.

à son action. Le premier locus appelé Responder (*Rsp*) est une portion non-codante qui consiste en une répétition d'une séquence de 240 paires de bases. Les versions SD du chromosome portent un petit nombre de répétitions de cette séquence, tandis que les versions sauvages en portent un grand nombre. Le second locus appelé Segregation distorter (*Sd*) code pour une protéine exprimée dans la lignée germinale avant la méiose. Cette protéine agit en trans à la fin de la spermatogénèse, en bloquant la condensation de la chromatine et la formation de la queue des spermatozoïdes. Mais, pour une raison qui n'est pas aujourd'hui identifiée, cette action inhibitrice n'a lieu que sur les spermatides porteurs de l'allèle sauvage au second locus (le locus *Rsp*). Autrement dit, le locus *Rsp* agit en cis comme une protection. Les actions combinées de ces deux loci conduisent

ainsi à la transmission quasi exclusive de la version SD de cette portion du chromosome 2.

Parce que la moitié de leurs spermatozoïdes sont détruits, la fécondité des mâles porteurs de SD (à l'état hétérozygote) est inférieure à celle des mâles homozygotes sauvages (Hartl *et al.*, 1967). Le système SD a donc un effet négatif sur la reproduction de l'ensemble de tous les gènes du génome. Il s'agit donc d'un élément génétique égoïste, favorisant sa propre reproduction au détriment de l'organisme qui le porte.

1.2. Les mécanismes de distorsion de transmission sont nombreux

L'exemple du système SD est particulièrement illustratif mais les systèmes de distorsion de transmission sont très diversifiés et on en trouve des exemples dans de nombreux phylums. La distorsion peut intervenir à chaque étape de la reproduction d'un individu.

1.2.1. Distorsion mitotique

La gamétogénèse, aussi bien mâle que femelle, commence par une phase de prolifération mitotique des cellules précurseurs des gamètes. Il est possible à ce stade que certaines lignées cellulaires se répliquent plus vite que les autres. Normalement, toutefois, cette prolifération a lieu lorsque les cellules sont encore à l'état diploïde, donc toutes identiques. Mais certains processus génétiques peuvent modifier cela. Par exemple on sait que les chromosomes homologues peuvent recombiner lors de la mitose (Otto & Hastings 1998). Dans ce cas, une cellule hétérozygote pour un locus produit des cellules filles homozygotes des deux types. Si l'un des deux allèles homologues confère aux cellules qui le portent une capacité de prolifération plus grande, alors il tendra à être surreprésenté parmi les gamètes produits par l'individu. Il y aura donc distorsion mitotique (Hastings 1989). Ce mécanisme est vraisemblablement impliqué dans les biais de transmission touchant certaines maladies génétiques humaines, même si aucune preuve définitive ne l'atteste pour le moment (voir section 1.3).

1.2.2. Distorsion méiotique

La méiose femelle présente la particularité d'être asymétrique. Parmi les quatre cellules haploïdes issues des deux divisions de méiose, une seule survit et se développe en ovule ; les trois autres dégèrent en « globules polaires ». Normalement, chaque allèle homologue a exactement une chance sur deux d'intégrer l'ovule final et une chance sur deux de terminer sa course dans un globule polaire. Mais certains systèmes génétiques parviennent à ségréger préférentiellement vers l'ovule. C'est la distorsion méiotique *stricto sensu*. Chez l'Homme, les translocations robertsoniennes sont transmises à une fraction disproportionnée des descendants à cause de ce mécanisme (Burt & Trivers 2006, p. 315).

1.2.3. Compétition gamétique

Lors de la spermatogenèse, après la dernière division de méiose, les cellules haploïdes connaissent une phase de maturation (les spermatides deviennent des spermatozoïdes) puis sont éventuellement inséminées à une femelle sous forme d'un « éjaculat » dont un seul spermatozoïde sera finalement fécondant. Selon le principe de l'hérédité Mendélienne, chaque allèle homologue devrait avoir exactement une chance sur deux d'être porté par le spermatozoïde fécondant. Mais, ici encore, certains gènes biaisent cette loterie. Ils le font de deux manières. Certains agissent en favorisant les spermatozoïdes qui les portent, leur donnant une chance supplémentaire dans la compétition pour féconder un ovule (on parle de compétition spermatique). D'autres agissent de manière plus subtile, en défavorisant les spermatozoïdes qui ne les portent pas, tel le système SD de la drosophile. Ces mécanismes ont alors un coût important puisqu'ils conduisent à la perte d'une partie des gamètes. Chez l'Homme, on soupçonne que de nombreuses maladies génétiques pourraient agir comme des distorateurs de compétition spermatique (voir section 1.3) mais aucun n'agit de manière aussi efficace que SD chez la drosophile.

1.2.4. Léthalité embryonnaire

La possibilité de distorsion de ségrégation ne cesse pas après la fécondation. Une très forte proportion des grossesses cesse de manière prématurée, parfois très tôt sans que la grossesse soit même détectée (voir par exemple Holman & Wood 2001). Si les embryons porteurs de deux allèles homologues n'ont pas les

mêmes chances de survie à ce stade, alors l'un des deux allèles est transmis à plus de la moitié des descendants viables et il y a distorsion de ségrégation. Comme la distorsion par compétition gamétique, elle peut avoir lieu pour deux raisons différentes. Certains distorateurs peuvent biaiser la ségrégation en favorisant la survie des embryons qui les portent. D'autres peuvent biaiser la ségrégation en défavorisant la survie des embryons qui ne les portent pas (voir Burt & Trivers 2006, p. 51). Chez l'Homme, la première forme de distorsion « positive » est probablement une cause importante de biais de ségrégation. On trouve aussi des traces de la seconde forme de distorsion « négative » dans l'évolution rapide de certains loci (Summers & Crespi 2005).

1.3. Distorsion de transmission et maladies génétiques humaines

De très nombreuses maladies génétiques sont sujettes à des distorsions de transmission chez l'Homme. Aucune ne provoque un biais aussi fort que le système SD de la drosophile, la plupart ayant un taux de transmission de l'ordre de 55 ou 60 %. On ne connaît pour l'instant le mécanisme précis de la distorsion dans aucun cas. Ici, deux exemples sont décrits en détail (voir Huang *et al.*, 2013 pour une revue).

1.3.1. La dystrophie myotonique de Steinert

Nous l'avons évoqué au début de cette partie, la dystrophie myotonique de Steinert est une maladie autosomique dominante qui affecte de nombreux organes (les muscles en particulier) et qui est sujette à une distorsion de transmission très significative. C'est probablement l'exemple le mieux documenté chez l'Homme. L'observation de pedigrees a montré que l'allèle responsable de la maladie était transmis à environ 58 % des descendants, en particulier lorsque c'est le père qui est atteint (Carey *et al.*, 1994 ; Gennarelli *et al.*, 1994 ; Magee & Hughes 1998). Des techniques de génotypage des spermatozoïdes (« single-sperm typing ») ont montré une absence de biais dans l'éjaculat des hommes hétérozygotes (Leefflang *et al.*, 1996), ce qui indique que la distorsion de transmission doit avoir lieu après l'éjaculation. Enfin, plus récemment, Dean *et al.* (2006) ont étudié des embryons avant leur implantation et y ont observé un biais (mais voir Zunz *et al.*, 2004 pour un résultat négatif). L'ensemble de ces résultats indique vraisemblablement

un phénomène de compétition spermatique, l'allèle malade procurant un avantage dans la compétition entre spermatozoïdes pour féconder l'ovule.

1.3.2. Le rétinoblastome

Le rétinoblastome est un cancer de la rétine d'apparition précoce, dont certaines formes sont d'origine génétique. Plusieurs analyses de pedigrees ont mis en évidence une distorsion de transmission significative en faveur de l'allèle mutant lorsque le père est touché (Munier *et al.*, 1992; Naumova & Sapienza 1994). Des analyses de génotypage des spermatozoïdes ont montré que cette distorsion a probablement lieu après l'éjaculation et serait donc sans doute due aussi à une forme de compétition spermatique (Girardet *et al.*, 2000).

De nombreuses autres maladies génétiques humaines sont sujettes à des biais de transmission et sont favorisées par la ségrégation (Huang *et al.*, 2013). C'est le cas par exemple du syndrome du QT long qui connaît un biais de transmission de 57 % chez les descendants femelles (Imboden *et al.*, 2006), de la dystrophie des cônes et des bâtonnets (Evans *et al.*, 1994), de l'ectrodactylie (Özen *et al.*, 1999), de certains retards mentaux (Shoubridge *et al.*, 2012), ou encore d'un désordre de la glycosylation (Schollen *et al.*, 2004).

Les données récentes de polymorphisme sur l'ensemble du génome humain permettent d'avoir une idée générale de l'importance de la distorsion. Aucun locus ne semble connaître de distorsion majeure chez l'Homme, mais de très nombreux loci pourraient connaître des biais de ségrégation modérés (Zöllner *et al.*, 2004; Meyer *et al.*, 2012). La connaissance de ce phénomène est amenée à faire des progrès importants dans les prochaines années, grâce au séquençage massif des génomes.

En conclusion pour cette partie, le phénomène de la distorsion illustre bien ce qu'est un conflit génétique. Il existe ici un conflit, une opposition, entre ce qui est bon pour la transmission d'un gène et ce qui est bon pour la santé et la reproduction de l'organisme qui le porte. Ainsi, certains gènes dont l'effet est néfaste pour notre santé sont plus fréquents qu'ils ne le devraient parce que, parallèlement à cet effet néfaste, ils sont favorisés par les mécanismes de la ségrégation mendélienne.

II. Conflits entre gènes mitochondriaux et gènes nucléaires

Les conflits génétiques adviennent, nous l'avons dit, dès lors que l'ensemble des gènes du génome n'est pas transmis en un bloc, mais de manière partiellement indépendante. De ce fait, ce qui est bon pour la transmission d'un gène n'est pas nécessairement pour un autre. C'est le cas entre deux allèles homologues comme nous venons de le voir. Mais c'est le cas aussi, pour une raison plus spécifique, entre gènes situés dans le noyau et gènes situés dans la mitochondrie.

Lors de la fécondation, les mitochondries portées par le spermatozoïde ne pénètrent pas dans l'ovule (à de rares exceptions près). Toutes les mitochondries d'un enfant sont donc issues exclusivement de sa mère. Autrement dit, les gènes mitochondriaux ne sont transmis que par la voie femelle. Ainsi, la seule chose qui importe pour l'évolution d'un gène mitochondrial c'est son effet chez les femelles. Son effet chez les mâles n'a aucune importance puisque de toute façon il n'est pas transmis par eux. Il y a donc un conflit entre mitochondrie et noyau au sens où la sélection naturelle n'agit pas de la même manière sur ces deux compartiments.

À cause de ce conflit, on s'attend à observer des maladies génétiques spécifiquement masculines, dues à des défauts mitochondriaux (Frank & Hurst 1996) puisqu'un gène mitochondrial peut atteindre une fréquence élevée, voire même être favorisé par la sélection naturelle, même s'il a des effets néfastes chez les mâles. Chez l'homme, on connaît au moins deux exemples de telles maladies.

2.1. La neuropathie optique de Leber

La neuropathie de Leber est une maladie dégénérative transmise par voie mitochondriale qui conduit à une perte totale ou quasi totale de la vision centrale. Cette maladie affecte à la fois les hommes et les femmes mais sa pénétrance est moins forte chez ces dernières. Alors que 50 % des hommes porteurs de la mutation déclenchent la maladie, seules 15 % des femmes le font, les autres ne déclarant jamais aucun symptôme (Frank & Hurst 1996 ; Howell 1997). Le mécanisme biologique responsable de cet effet dépendant du sexe n'est pas connu. Sa conséquence, en tous cas, est que la sélection naturelle est peu efficace pour éliminer ce gène délétère.

2.2. Infertilité masculine d'origine mitochondriale

La grande majorité des gènes mitochondriaux ont des effets similaires chez les mâles et les femelles. C'est probablement pour cette raison qu'il existe relativement peu de maladies génétiques masculines dues à des déficits mitochondriaux. Il existe toutefois au moins une fonction qui fait exception : la motilité des spermatozoïdes. On pense que dans la plupart des tissus, une légère réduction de l'efficacité des mitochondries a un effet modéré sur les fonctions cellulaires. Mais ce n'est pas le cas dans les spermatozoïdes. Leur motilité lors de la fécondation exige une grande quantité d'énergie qui leur est fournie par les mitochondries situées dans leur queue. L'efficacité des mitochondries à produire de l'ATP est alors essentielle. On sait par exemple que l'incubation de sperme de patients infertiles en présence d'ATP améliore le taux de fécondation *in vitro* (voir par exemple Edwards *et al.*, 2007). On peut donc s'attendre à observer en grande fréquence des mutations mitochondriales dont les effets délétères sont faibles dans tous les types cellulaires sauf dans les spermatozoïdes. On prédit que ces mutations seront mal éliminées par la sélection naturelle puisque leur coût n'est fort que chez les mâles (Frank & Hurst 1996).

Une telle mutation est probablement présente chez l'Homme et responsable de certaines infertilités masculines. Lors d'une étude portant sur des couples infertiles, un type mitochondrial spécifique, appelé « haplotype T », moins efficace à produire de l'ATP a été observé associé à une réduction légère de la motilité des spermatozoïdes (Ruiz-Pesini *et al.*, 2000 ; Nakada *et al.*, 2006). Parce que cet haplotype n'a pas de coût chez les femmes (ou un coût très faible) il se trouve en très forte fréquence (jusqu'à 20 % des hommes en sont porteurs en Suède par exemple). Ici encore, un dysfonctionnement important est causé par le fait que la sélection naturelle n'agit pas identiquement sur tous les gènes d'un organisme.

III. Conflits entre niveaux de sélection

Un organisme est une association d'unités plus petites. C'est d'abord une association de cellules, chacune capable de se reproduire par mitose. C'est aussi une association de gènes, et même de petites séquences ADN (parfois non codantes), chacune se répliquant lors des divisions cellulaires. Le fonctionnement

harmonieux de cet ensemble est possible parce qu'il existe une compétition entre organismes favorisant les organismes les plus efficaces. La sélection naturelle façonne ainsi ces petites unités (gènes, cellules) afin qu'elles parviennent à interagir entre elles de façon coordonnée et à produire des organismes fonctionnels.

Mais la sélection naturelle agit à tous les niveaux et à toutes les échelles de temps. À une échelle plus réduite, il existe aussi une compétition entre petites entités au sein même de l'organisme. Au cours de la vie d'un organisme, certaines lignées cellulaires peuvent, en se divisant plus rapidement, augmenter en fréquence par rapport à d'autres. À l'intérieur d'un génome, certains éléments génétiques peuvent se répliquer et augmenter en nombre. En plus de la sélection entre organismes il y a donc aussi une sélection naturelle interne à l'organisme.

Or, ces deux niveaux de sélection tendent à entrer en conflit l'un avec l'autre. Le fonctionnement de l'organisme repose sur des interactions coordonnées entre les unités qui le composent (réseau de régulation génétique, interactions entre cellules, etc.). Cette coordination implique un contrôle homéostatique fin de l'expression des gènes et de la division cellulaire. En modifiant cette homéostasie, la compétition interne désorganise le fonctionnement normal de l'organisme. Nous considérerons ici l'effet de deux types de compétition : la compétition entre lignées cellulaires, et la compétition entre éléments génétiques.

3.1. Compétition dans la lignée somatique : les cancers

Un clone cellulaire mutant qui gagne la compétition darwinienne à l'intérieur de l'organisme en proliférant par mitose rapide, c'est ce qu'on appelle une tumeur. Les tumeurs se développent selon le principe Darwinien de la mutation et de la sélection. Ainsi, toutes les approches et les concepts de la biologie de l'évolution peuvent être utilisés pour comprendre leur développement. Les tumeurs accumulent des mutations adaptatives qui augmentent le taux de division des cellules, en modifiant la régulation de la mitose, en échappant à l'apoptose, en attirant le système vasculaire, ou encore en migrant à d'autres endroits du corps (dans le cas des tumeurs cancéreuses), et ce développement tissulaire incontrôlé se produit au détriment de l'ensemble de l'organisme. La cancérologie est donc l'un des champs d'application médical les plus importants de la théorie de l'évolution (voir par exemple Merlo *et al.*, 2006 ; Frank 2007). Ce sujet sera toutefois l'objet d'un livre spécifique de cette collection. Il n'est donc pas traité ici.

3.2. Compétition dans la lignée germinale

La compétition entre cellules somatiques n'a généralement pas d'effet à long terme sur l'évolution parce que les cellules cancéreuses ne sont pas transmises à d'autres individus (à quelques exceptions près). Il en va tout autrement de la compétition entre cellules germinales. Celle-ci peut favoriser des mutations apparaissant durant la prolifération mitotique qui sont ensuite transmises à la descendance. Ainsi, une mutation peut se trouver en fréquence élevée dans les populations, même si son effet est néfaste pour l'organisme, simplement parce qu'elle confère un avantage lors de la prolifération des cellules germinales. Nous remarquons ici la relation qu'entretient ce mécanisme avec un mécanisme de distorsion que nous avons vu dans la partie 1 (section 1.2.1). La compétition entre cellules germinales peut favoriser un allèle par rapport à un autre chez un individu hétérozygote. Dans ce cas elle a pour effet de biaiser la ségrégation. La compétition entre cellules germinales peut aussi favoriser des mutations apparues *de novo* durant la prolifération mitotique. Dans ce cas elle a pour effet d'augmenter la fréquence des mutants parmi la descendance de l'individu. Les deux mécanismes sont identiques, même si leur expression génétique est différente. On connaît deux exemples de maladies humaines dans lesquelles un avantage compétitif dans la lignée germinale joue probablement un rôle.

3.2.1. Le syndrome d'Apert

Le syndrome d'Apert est une pathologie des sutures crâniennes due à une mutation autosomale dominante. On observe que cette mutation apparaît toujours sur la version du gène transmise par le père et jamais sur celle transmise par la mère, autrement dit il y a un point chaud mutationnel spécifique à la spermatogenèse. D'autre part, la prévalence de la maladie (environ 1 naissance sur 70 000), implique un taux d'apparition de l'ordre de 10^{-5} ce qui est incompatible avec le mécanisme moléculaire de la mutation. Enfin, on observe que l'incidence du syndrome d'Apert augmente très fortement avec l'âge du père. L'explication la plus vraisemblable pour l'ensemble de ces observations (ainsi qu'une analyse d'échantillons spermatiques; Goriely *et al.*, 2003) est que les cellules mutées connaissent un fort avantage dans la prolifération lors de la spermatogenèse (voir aussi Choi *et al.*, 2008). Ainsi une seule ou quelques cellules mutées finissent par représenter une proportion significative des cellules germinales, surtout chez un père âgé, ce qui explique le taux d'apparition élevé de la maladie.

3.2.2. La dystrophie myotonique de Steinert

Nous avons déjà évoqué la dystrophie myotonique comme un exemple de distorsion de ségrégation (section 1.3.1). Il est possible que le mécanisme à la base de la distorsion conduise aussi à amplifier le taux de mutation effectif vers cette maladie. La dystrophie myotonique est due à des répétitions de trinucleotides. Les allèles portant moins de trente répétitions ont un phénotype normal tandis que les allèles plus longs conduisent à la maladie, le nombre de répétitions étant corrélé à la gravité des symptômes. Or, il a été montré que les cellules porteuses de nombreuses répétitions étaient dotées d'un avantage dans la prolifération par rapport aux autres (Khajavi *et al.*, 2001). Ainsi, la sélection dans la lignée germinale pourrait expliquer l'accumulation des répétitions de trinucleotides de génération en génération dans le cas de la dystrophie de Steinert. Il est possible aussi que ce mécanisme joue un rôle dans d'autres maladies à trinucleotides (voir par exemple Ikeuchi *et al.*, 1996 dans le cas de la maladie de Machado-Joseph).

3.3. Compétition entre éléments génétiques : les éléments transposables

Si nos cellules peuvent entrer en compétition les unes contre les autres, au détriment de l'organisme dans son ensemble, il en va exactement de même pour nos gènes. En principe, à chaque division cellulaire, chaque gène est répliqué exactement une seule fois. Les mécanismes complexes de la mitose sont là pour le garantir. Pourtant, certains éléments génétiques parviennent à échapper à cette contrainte et prolifèrent dans les génomes : ce sont les éléments transposables.

Les éléments transposables sont probablement les éléments génétiques égoïstes les plus répandus puisqu'on en trouve chez tous les eucaryotes. Ils ont été découverts dans les années 50 par Barbara McClintock et ont depuis été étudiés en détails (voir Burt & Trivers 2006, p. 228 pour une revue). Ils appartiennent à trois familles différentes d'un point de vue moléculaires (*e.g.* certains d'entre eux, appelés « rétro-transposons », connaissent une phase ARN au cours de leur cycle de vie). Toutefois, dans le cadre de ce chapitre, nous retiendrons seulement que tous les éléments transposables obéissent à la même logique. Ce sont de courtes séquences ADN codant pour (au moins) une protéine dont la fonction est de répliquer la séquence elle-même et de provoquer son insertion dans une nouvelle

position du génome. Autrement dit, les éléments transposables codent pour leur propre expansion, par duplications successives, au sein même du génome des eucaryotes.

La capacité des éléments transposables à se dupliquer au sein des génomes de leur hôte leur permet d'augmenter en nombre, de génération en génération, et cela malgré leur coût pour l'organisme et malgré les mécanismes mis en place par d'autres parties du génome pour l'éviter (Levin & Moran 2011). Les éléments transposables sont donc des éléments génétiques égoïstes, assurant leur propre prolifération au détriment des autres éléments du génome. Cette prolifération a deux types de conséquences pour notre physiologie, une conséquence à court terme et une conséquence probablement importante à très long terme.

3.3.1. Le coût de la transposition

La première conséquence de l'activité des transposons est qu'ils causent des mutations lorsqu'ils s'insèrent dans un nouveau locus du génome (voir par exemple. Callinan & Batzer 2006). Chez les humains on estime par exemple qu'environ 0,2 % des mutations *de novo* sont causées par l'activité d'un seul type de transposons (les éléments Alu, les transposons les plus répandus chez l'Homme). Il s'agit donc d'une conséquence relativement modérée chez l'Homme (mais il en va autrement dans d'autres espèces). De manière plus générale, il est vraisemblable que l'activité de transposition comporte un coût physiologique puisqu'elle implique la transcription du transposon en protéines puis sa réplication, deux activités consommatrices d'énergie et de ressources, mais on ne connaît pas l'importance quantitative de ce coût.

3.3.2. Le coût de la taille du génome

Nous avons évoqué les éléments transposables sans donner de précision sur leur importance quantitative. Or, c'est du point de vue quantitatif qu'ils sont fascinants puisqu'ils ont littéralement envahi nos génomes. Plus de la moitié du génome humain actuel est constitué d'éléments transposables (la plupart sont devenus inactifs). Les éléments transposables constituent jusqu'à 85 % du génome de certaines espèces (le maïs par exemple).

Il est extrêmement difficile d'évaluer les conséquences de cette invasion. Mais il est toujours possible d'y réfléchir. On argumente parfois que les transposons ont des effets positifs sur l'organisme (*e.g.* Fedoroff 2012). En particulier on sait

aujourd'hui que les portions non codantes de l'ADN, parmi elles les anciens transposons, jouent un rôle dans la régulation de l'expression des gènes. Les éléments transposables jouent même un rôle plus spécifique, leur séquence promotrice étant souvent recyclée pour contrôler l'expression d'autres gènes. Certains anciens transposons eux-mêmes ont été recyclés et sont devenus des gènes fonctionnels. Certains auteurs concluent de ces observations que les éléments transposables ne seraient pas en réalité des éléments égoïstes. Ils seraient présents aujourd'hui dans nos génomes simplement parce qu'ils ont été favorisés par la sélection naturelle pour leur bénéfice, comme n'importe quel autre gène.

Mais ce raisonnement est douteux. Même si certains transposons ont été recyclés pour produire un bénéfice, cela ne signifie pas qu'ils aient évolué au départ pour jouer ce rôle et, surtout, cela ne signifie pas qu'ils sont nécessaires pour jouer ce rôle. Nos génomes ont été envahis par des transposons, si bien qu'ils contiennent une énorme proportion de régions non codantes. Il se trouve que ces régions ont été recyclées par l'évolution dans certaines fonctions de régulation, mais rien ne nous dit qu'il aurait été impossible de construire des génomes beaucoup plus compacts et dotés exactement des mêmes fonctions. Le véritable coût des éléments transposables c'est donc celui que représente l'énorme génome, essentiellement non codant, que nous devons répliquer dans chacune de nos cellules, alors qu'un génome bien plus petit pourrait très vraisemblablement accomplir exactement les mêmes fonctions. De ce point de vue, les transposons sont bien des éléments égoïstes et ce sont même probablement les plus coûteux et les plus structurants de tous.

IV. Conflits sociaux

Il y a conflit entre deux éléments génétiques dès lors qu'ils ne sont pas transmis de manière strictement identique. Une très forte proportion des conflits évolutionnaires opère donc simplement entre gènes portés par des individus différents, parce que ce qui est bon pour la reproduction d'un individu ne l'est pas pour un autre. Chez les animaux (y compris chez l'Homme), ces conflits évolutionnaires s'expriment essentiellement sous la forme d'interactions comportementales agressives (autrement dit ce sont des conflits dans le sens commun du

terme). Ils n'ont alors pas de conséquences médicales à proprement parler puisque leur expression n'est pas physiologique.

Il y a une exception à cela, une interaction entre individus qui est de nature physiologique et non pas comportementale: la grossesse. La grossesse est une interaction physiologique entre deux individus différents. Une mère et son enfant partagent la moitié de leurs gènes, la sélection naturelle façonne donc ceux-ci en partie pour un but commun: le succès global de la reproduction. Mais la mère et l'enfant ne partagent que la moitié de leurs gènes (ils ne sont pas des clones l'un de l'autre). De ce fait, il existe aussi des conflits d'intérêt entre les gènes portés par chacun. Dans cette dernière partie nous nous intéresserons à ces conflits et à leurs conséquences médicales. L'étude de ces conflits doit son origine et l'essentiel de son développement à un évolutionniste d'Harvard: David Haig. Cette section est en grande partie un résumé de ses travaux (pour plus de détails on se référera à Haig 1993, 1996, 1997, 2000, 2002, 2004; Wilkins & Haig 2003).

Il y a essentiellement deux formes de conflits évolutionnaires impliqués dans la grossesse (et plus généralement dans la reproduction). D'une part, il existe un conflit entre les gènes portés par l'enfant en développement et les gènes portés par sa mère, un conflit social « normal » entre deux individus. Dans un premier temps, nous décrirons les conséquences physiologiques de ce conflit. D'autre part, il existe un conflit intragénomique au sein même du génome d'un enfant, entre les gènes qu'il a reçus de sa mère et ceux qu'il a reçus de son père. Nous décrirons les conséquences de ce mécanisme dans un second temps.

4.1. La grossesse : un conflit d'allocation de ressources

Considérons l'exemple d'une femme enceinte, portant un unique bébé. Du point de vue d'un gène porté par cette femme, chacun de ses descendants a exactement la même « valeur », parce que ce gène a une chance sur deux d'être présent dans chacun d'eux (Figure 2). Ainsi, un gène qui affecte la physiologie reproductrice de cette femme est favorisé par la sélection naturelle s'il conduit celle-ci à attribuer environ la même quantité de ressources au bébé qu'elle porte maintenant qu'aux bébés qu'elle aura dans le futur. *A contrario*, du point de vue d'un gène porté par le bébé en développement, tous les descendants de sa mère n'ont pas la même valeur. Ce gène est certain d'être présent dans le génome de ce bébé, mais il n'a qu'une chance sur deux d'être présent dans le génome de ses futurs

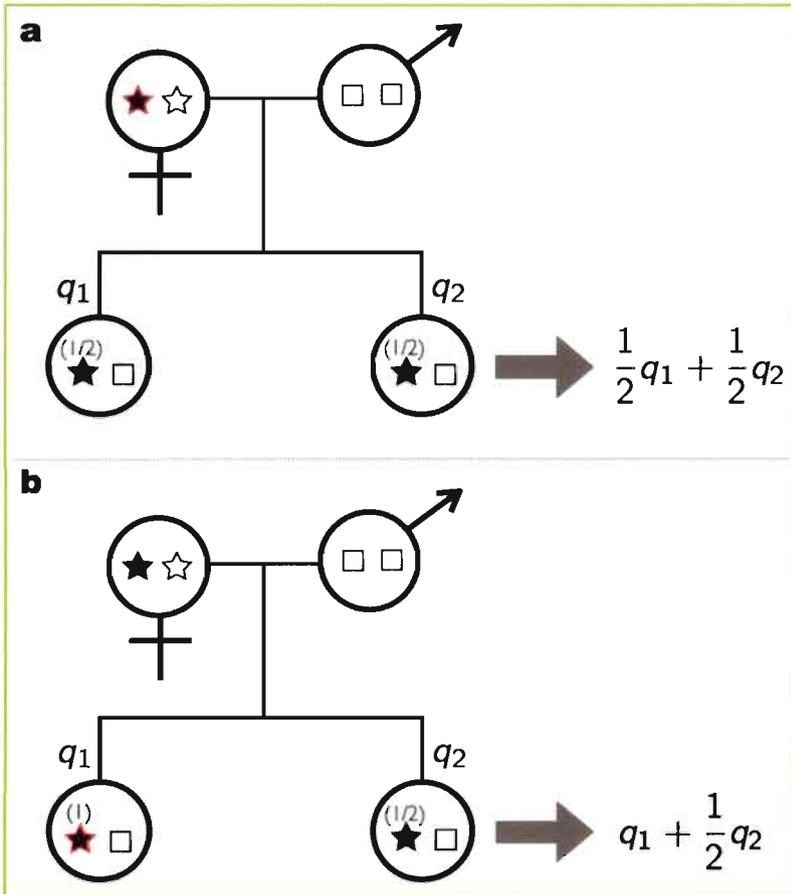


FIGURE 2 | Succès reproducteur d'un gène « focal » (étoile pleine cernée de rouge) porté par une mère (a) ou par un de ses descendants (b), sous l'hypothèse de monoandrie stricte. Les valeurs q_1 et q_2 représentent la quantité de ressources investie dans chaque descendant par leur mère. Les nombres entre parenthèse au-dessus de chaque descendant représentent la probabilité qu'il porte le gène focal. On calcule le nombre total de copies du gène portées en espérance par les descendants, pondéré par la « qualité » de chaque descendant. (a) Du point de vue d'un gène porté par la mère, chacun des deux descendants a la même importance, il est donc optimal de leur allouer la même quantité de ressources. (b) Du point de vue d'un gène porté par un descendant précis, ce descendant a une importance deux fois plus importante parce que le gène est certain de s'y trouver, il est donc optimal de lui allouer plus de ressources.

frères et sœurs (Figure 2) et encore moins si ce sont des demi-frères et des demi-sœurs. Ainsi, un gène exprimé chez le bébé est favorisé par la sélection naturelle s'il conduit sa mère à lui attribuer une plus grande quantité de ressources à lui-même qu'à ses frères et sœurs. Il y a donc un conflit d'allocation de ressources entre gènes. Les gènes exprimés chez la femme favorisent un investissement reproducteur plus modéré que les gènes exprimés chez son bébé.

D'un point de vue médical, ce conflit a deux types de conséquences (Haig 1993). D'une part, il façonne les propriétés dites « normales » de la grossesse. D'autre part, il est responsable de phénomènes considérés comme pathologiques. Ici nous nous intéresserons à deux paramètres physiologiques qui peuvent être contrôlés à la fois par la mère et par le fœtus et qui sont l'objet d'un conflit dont les conséquences peuvent être pathologiques : la glycémie et la tension artérielle maternelles.

4.1.1. Contrôle de la glycémie et diabète gestationnel

Le glucose maternel plasmatique est une ressource essentielle pour un fœtus en développement. Si sa mère stocke son glucose (dans son foie et ses muscles) et réduit sa glycémie, alors le fœtus a moins de glucose à disposition pour sa croissance. Inversement, si la glycémie maternelle augmente, le fœtus peut alors capter plus de glucose. Il y a donc conflit puisque la glycémie optimale du point de vue du fœtus est plus élevée que pour sa mère. Ce conflit a des conséquences physiologiques importantes parce que le fœtus est capable d'agir sur la glycémie de sa mère en sécrétant des hormones.

Chez une personne qui n'est pas enceinte, la glycémie augmente après chaque repas mais rediminue rapidement ensuite sous l'effet de la sécrétion d'insuline. Chez une femme dans le troisième trimestre de sa grossesse, la glycémie reste élevée plus longtemps après les repas et cela a vraisemblablement des conséquences importantes pour la croissance du fœtus puisqu'il y a une corrélation positive entre la force de cet effet et le poids à la naissance du bébé (Haig 1993).

Cette modification de la régulation de la glycémie maternelle pourrait être simplement due au fait que la mère sécrète moins d'insuline afin de stocker moins de glucose et d'en laisser plus à disposition pour son fœtus. Mais, en réalité, et c'est là que le phénomène devient paradoxal, c'est le contraire. Une femme enceinte sécrète plus d'insuline (jusqu'à atteindre une insulïnémie trois fois supérieure à la normale) mais devient, en parallèle, insulino-résistante, ce qui expli-

que sa glycémie reste élevée beaucoup plus longtemps après les repas. Cette observation est très surprenante si on l'interprète comme une réponse fonctionnelle mais, si on réalise que le contrôle de la glycémie maternelle est l'objet d'un conflit, alors elle s'explique facilement.

Le placenta (qui est un tissu fœtal) sécrète de nombreuses hormones dans la circulation maternelle. Deux d'entre elles en particulier sont impliquées dans le contrôle de la glycémie, l'hormone lactogène placentaire et l'hormone de croissance placentaire (hPL et hPGH en anglais). Ces hormones agissent en particulier sur le muscle squelettique et le tissu adipeux maternels. On ne connaît pas encore en détail leur mécanisme d'action cellulaire (voir Barbour *et al.*, 2007), mais on sait qu'elles rendent ces tissus partiellement résistants aux effets de l'insuline (elles ont en cela un effet analogue à l'hormone de croissance hypophysaire). En conséquence, les cellules musculaires de la femme enceinte réduisent leur consommation de glucose et tendent au contraire à en produire, maintenant ainsi la glycémie à des niveaux élevés. Par ailleurs, ces hormones provoquent une lipolyse des tissus adipeux maternels, ce qui conduit la mère à utiliser plus de lipides, et moins de glucose, comme sources d'énergie. En réponse à ces manipulations, les cellules des îlots de Langerhans de la mère deviennent hypertrophiées et l'insulinémie maternelle augmente afin de compenser l'insulinorésistance induite par le placenta.

Ce conflit – manipulation de l'insulinorésistance par le fœtus, surproduction d'insuline par la mère – a lieu au cours de toutes les grossesses, même « normales ». Il a probablement un coût physiologique à la fois pour la mère et pour le fœtus, puisqu'il les oblige à sécréter de très grandes quantités d'hormones peptidiques. Par exemple, l'hormone lactogène placentaire atteint une concentration de l'ordre de 10 µg par mL dans le sérum maternel, soit une concentration environ 1 000 fois supérieure à celle d'une hormone équivalente chez un jeune adulte (*e.g.* l'hormone de croissance). Mais ces coûts ne sont pas mesurables parce qu'ils sont présents dans toutes les grossesses.

Le coût du conflit est plus visible lors des grossesses dites « pathologiques ». Selon les grossesses, le conflit sur la glycémie s'exprime de manière plus ou moins extrême. En particulier, la surproduction d'insuline par la mère est plus ou moins efficace à contrecarrer l'action hyperglycémiant des hormones placentaires. Dans certaines grossesses, la mère ne parvient plus à réguler sa glycémie ; on parle alors de diabète gestationnel, une pathologie qui concerne une proportion importante des grossesses (de l'ordre de 1 à 5 % en France) et qui peut avoir des complica-

tions graves pour la mère et le nouveau-né, en particulier à cause du risque de surpoids fœtal (macrosomie). Mais il faut garder à l'esprit que le diabète gestationnel est une manifestation extrême du fonctionnement conflictuel « normal » d'une grossesse.

4.1.2. Contrôle de la tension artérielle et pré-éclampsie

La quantité de ressources disponibles pour un fœtus en développement est déterminée à la fois par la qualité du sang présent dans l'espace intervillieux (sa glycémie par exemple), mais aussi par la quantité de sang qui est contrôlée entre autre par la tension artérielle maternelle. Il y a donc un conflit d'intérêt entre le fœtus et sa mère aussi sur la tension artérielle, la tension optimale du point de vue du fœtus étant plus élevée que pour sa mère.

Comme dans le cas de la glycémie, ce conflit a des conséquences importantes parce que le fœtus est capable d'agir sur la tension artérielle maternelle. Le placenta sécrète des perturbateurs des cellules endothéliales (les cellules qui constituent la couche la plus interne des vaisseaux sanguins), notamment deux composés : une tyrosine kinase (sFlt1) et l'endogline soluble (sEng). Leurs effets sont antiangiogéniques : ils bloquent l'action de composés maternels qui ont pour effet normal de favoriser la croissance des vaisseaux sanguins (Wang *et al.*, 2009). Ici aussi, comme dans le contrôle de la glycémie, et en accord avec l'existence d'un conflit, le placenta agit en bloquant l'action normale de composés maternels. C'est ce blocage qui entraîne l'élévation de la tension artérielle maternelle.

En principe, l'effet vasoconstricteur des sécrétions placentaires devrait réduire aussi le flux sanguin au niveau du placenta ce qui risquerait de diminuer finalement la quantité de sang disponible pour le fœtus, au lieu de l'augmenter. Mais cela n'arrive pas parce que des cellules du placenta, les trophoblastes, ont préalablement transformé les artères spiralées maternelles en vaisseaux sanguins distendus qui ne sont plus capables de répondre aux vasoconstricteurs. Ainsi le fœtus peut agir uniquement sur la constriction des vaisseaux sanguins irriguant les tissus maternels, sans affecter celle des vaisseaux qui lui amènent du sang à lui.

Ici encore, les conséquences de ce conflit s'étalent sur un continuum. Au cours de certaines grossesses, la tension artérielle de la mère reste faible jusqu'à l'accouchement, tandis que d'autres grossesses donnent lieu à une hypertension (qui peut être légère et considérée comme normale, ou bien élevée et pathologique). En accord avec la présence d'un conflit, il est intéressant de noter que

l'hypertension gravidique est de bon pronostic pour le nouveau-né. Les nouveau-nés de mère hypertendue sont plus gros en moyenne et ont une mortalité périnatale inférieure, ce qui confirme le bénéfice de l'hypertension pour le fœtus.

La pré-éclampsie est une manifestation extrême de ce conflit. Il s'agit d'une condition pathologique grave qui concerne environ 6 à 7 % des grossesses et constitue la première cause de mortalité maternelle dans les pays développés. Elle advient, en général, lorsque la placentation ne s'est pas déroulée de manière satisfaisante au début de la grossesse, entraînant une hypoperfusion du fœtus. Pour le fœtus, il s'agit vraisemblablement d'une forme de compensation. Agir sur la tension artérielle de sa mère lui permet d'augmenter le flux sanguin dans l'espace intervilloux et de compenser le défaut de placentation initial (Haig 1993).

4.2. L'empreinte génomique : un conflit social internalisé

Chez une espèce qui n'est pas strictement monogame, la sélection naturelle n'agit pas de la même manière sur les gènes portés par un fœtus en développement, selon qu'ils ont été hérités de son père ou de sa mère (Figure 3). Du point de vue d'un gène hérité de sa mère, le fœtus a une « valeur » égale à 1 (puisque le gène en question est certain de s'y trouver) tandis que les autres descendants de sa mère ont une valeur égale à 1/2 (puisque le gène a une chance sur deux de s'y trouver). Pour ce gène, il y a donc un rapport de 1/2 entre l'importance du fœtus lui-même et l'importance des futurs descendants de sa mère.

Du point de vue d'un gène porté par un fœtus et hérité de son père, maintenant, ce fœtus a toujours une valeur égale à 1, mais les autres descendants de sa mère ont une valeur inférieure à 1/2 puisqu'ils peuvent être d'un père différent. Pour simplifier, considérons le cas où chaque descendant est toujours d'un père différent (ce qui a lieu dans certaines espèces). Dans ce cas, du point de vue d'un gène du fœtus hérité par la voie paternelle, la valeur des autres descendants de sa mère est nulle puisqu'il est certain de ne pas s'y trouver.

Ainsi, un gène porté par un fœtus et hérité de son père est favorisé par la sélection naturelle s'il conduit la mère à lui attribuer une plus grande quantité de ressources que pour un gène hérité de sa mère. Autrement dit, il y a un conflit génétique entre les gènes selon leur parent d'origine. Cette observation théorique a conduit Haig & Westoby (1989) à prédire que la sélection naturelle devrait favoriser une expression dépendante du parent d'origine des gènes impliqués dans la croissance fœtale.

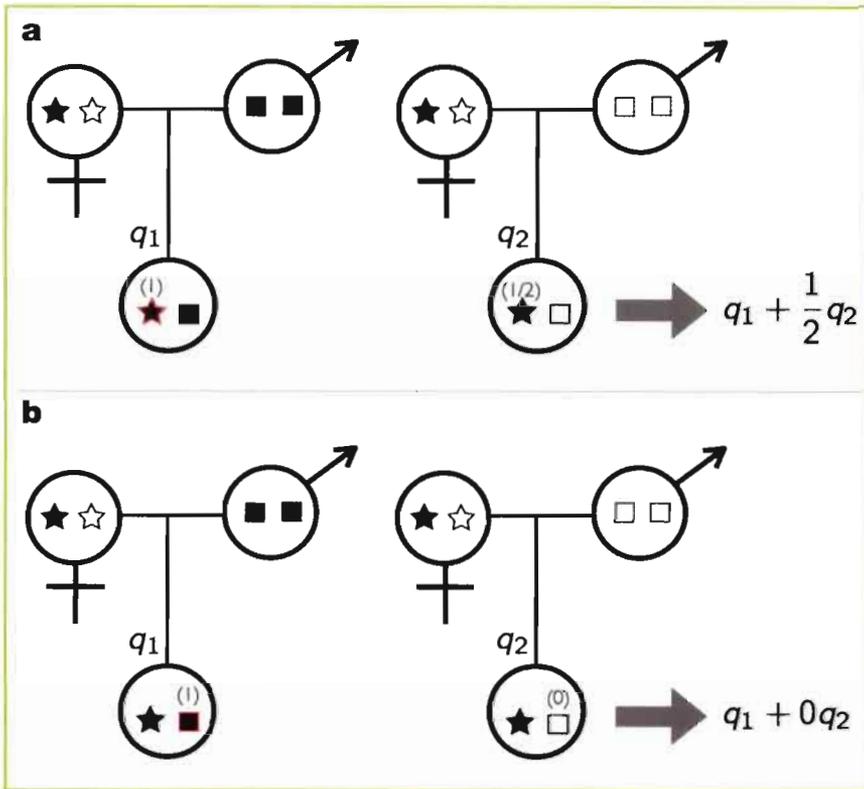


FIGURE 3 | Succès reproducteur d'un gène « focal » (formes pleines cernées de rouge) porté par un descendant et venant de sa mère (a) ou de son père (b), sous l'hypothèse de polyandrie maximale. Comme dans la figure 2, les valeurs q_1 et q_2 représentent la quantité de ressources investie dans chaque descendant et on calcule le nombre total de copies du gène portées en espérance par les descendants, pondéré par la « qualité » de chaque descendant. (a) Du point de vue d'un gène reçu maternellement par le descendant numéro 1, l'autre descendant a une importance deux fois moindre parce que ce gène a une chance sur deux de s'y trouver. (b) Du point de vue d'un gène reçu paternellement par le descendant numéro 1, l'autre descendant a une importance nulle puisqu'il est d'un père différent. La quantité optimale de ressources à allouer à chaque descendant n'est donc pas la même pour les deux gènes. En cas de polyandrie partielle l'asymétrie est réduite ; elle disparaît complètement en cas de monoandrie stricte.

Deux ans après cette prédiction théorique, les premiers travaux chez la souris ont formellement mis en évidence le phénomène dit « d'empreinte » sur des gènes impliqués dans la croissance embryonnaire (*Igf2* et *Igf2r*). Depuis, on a trouvé plus d'une centaine de gènes sous empreinte chez la souris (voir Burt &

Trivers 2006, p. 96 pour une revue), la très grande majorité d'entre eux s'avérant aussi sous empreinte chez l'Homme. Ceux qui ont été décrits sont majoritairement exprimés dans le placenta ou dans le cerveau.

4.2.1. Les mécanismes de l'empreinte

Les mécanismes biochimiques de l'empreinte impliquent toujours une méthylation de l'ADN. Dans le génome des mammifères (et de nombreux autres taxons), lorsqu'une cytosine est suivie d'une guanine, la cytosine peut se voir adjoindre un groupe méthyle (CH₃). Cette méthylation est un phénomène réversible qui dépend de l'activité d'enzymes présentes dans le noyau cellulaire. Le statut (méthylé ou non) d'un gène est donc contrôlé par d'autres gènes, agissant en trans sur celui-ci.

La présence d'un groupe méthyle sur l'ADN modifie les protéines qui peuvent s'y attacher ce qui affecte l'expression génétique. La méthylation est ainsi un mécanisme très général qui affecte de nombreux gènes et permet de moduler leur expression en fonction des besoins dans un tissu donné. Mais la plupart des gènes sont méthylés de la même manière quel que soit leur parent d'origine.

Les gènes sous empreintes font exception. Ils sont typiquement regroupés en « clusters ». Chez la souris par exemple, 80 % d'entre eux se trouvent près d'un autre gène sous empreinte (Reik & Walter 2001). Dans chacun de ces clusters on trouve au moins une région dont le niveau de méthylation dépend du parent d'origine (on parle de « differentially methylated regions », ou DMR). C'est cette région qui contrôle l'empreinte de tout le cluster, modifiant le degré d'expression de plusieurs gènes. Contrairement à l'effet de la méthylation pour la plupart des autres gènes, dans le cas de l'empreinte, la méthylation n'est pas toujours associée à une absence d'expression. Dans la moitié des cas environ, elle est au contraire associée à une activation du gène via des mécanismes moléculaires relativement variés.

Le cycle de vie d'une méthylation d'empreinte est complexe (Reik & Walter 2001). Lors de la gamétogénèse (mâle et femelle), toutes les méthylationes sont d'abord éliminées, puis l'ADN est reméthylé *de novo* d'une manière distincte dans la gamétogénèse mâle et femelle. Le génome haploïde d'un gamète porte donc une trace épigénétique de son sexe. Toutefois, après la fécondation et la fusion des gamètes, le génome du zygote connaît une phase de déméthylation dans tout le génome, suivie d'une reméthylation *de novo*. Les gènes sous empreintes

parviennent manifestement à résister à cette remise à zéro, mais les mécanismes moléculaires par lesquels ils le font ne sont pas bien compris.

4.2.2. Les conséquences de l'empreinte : prédictions théoriques

(a) Les gènes sous empreintes : croissance fœtale et comportement

Tous les gènes d'un individu hérités par la voie maternelle ne sont pas en conflit avec tous les gènes paternels. Les deux lots de gènes dépendent les uns des autres pour leur reproduction. Ils ont donc de nombreux intérêts communs. Le conflit porte uniquement sur les gènes qui régulent les interactions avec les parents et en particulier la quantité de ressources que l'enfant prélève à sa mère. La théorie prédit donc que les gènes sous empreintes devraient avoir un effet spécifiquement sur cette allocation.

Ces effets peuvent intervenir à deux stades de la croissance. Ils peuvent d'abord affecter la croissance fœtale intra-utérine en agissant sur la physiologie de la grossesse. Ils peuvent ensuite affecter les interactions de l'enfant avec sa mère (et avec ses autres proches parents) après la naissance, en agissant en particulier sur son comportement. On prédit des effets particulièrement importants à ce stade dans le cas de l'espèce humaine, puisque les enfants y connaissent une très longue phase de dépendance énergétique vis-à-vis de leurs parents (Kaplan *et al.*, 2000).

(b) L'effet de l'empreinte : haploïdie fonctionnelle

Considérons un gène dont l'expression favorise de façon quantitative la croissance d'un enfant, en augmentant la quantité de ressources maternelles qu'il prélève (*e.g.* en agissant durant la grossesse). Le niveau d'expression optimal pour ce gène est plus faible s'il est hérité par la voie maternelle que s'il est hérité par la voie paternelle. Mais son niveau optimal d'expression n'est jamais nul. La sélection naturelle éliminerait tout gène, même d'origine maternelle, dont l'effet serait d'empêcher totalement la croissance d'un enfant. En principe, on pourrait donc s'attendre à ce que l'empreinte modifie de façon quantitative le niveau d'expression du gène selon son origine.

Mais ce n'est pas ce qu'on observe et ce n'est pas ce que la théorie prédit. En réalité, un phénomène de « course aux armements » se produit entre les deux conditions d'expression du gène. Par une analyse mathématique simple, on peut montrer que la seule issue stable de cette course aux armements est une expres-

sion totalement asymétrique du gène, c'est-à-dire une haploïdie fonctionnelle (Haig 1997). On prédit donc qu'un gène promoteur de croissance devrait être exprimé uniquement de façon paternelle (et éteint lorsqu'il est transmis par la voie maternelle) tandis qu'un gène modérateur de croissance devrait être exprimé uniquement de façon maternelle (et éteint lorsqu'il est transmis par la voie paternelle).

4.2.3. Les conséquences de l'empreinte : observations expérimentales

(a) Les gènes sous empreinte

Les premiers gènes sous empreinte étudiés en détail sont deux gènes impliqués dans la croissance embryonnaire chez la souris qui constituent une illustration parfaite du phénomène de l'empreinte (Barlow *et al.*, 1991 ; DeChiara *et al.*, 1991 ; Haig & Graham 1991). Le premier, *Igf2* (pour «Insulin-like growth factor 2»), est un promoteur de croissance foétale (une inactivation de ce gène conduit à un souriceau 40 % plus petit que la normale). En conformité avec les prédictions théoriques, *Igf2* n'est exprimé que lorsqu'il est hérité par la voie paternelle. L'action d'*Igf2* est contrecarrée par un second gène appelé *Igf2r* qui code pour un récepteur de la protéine codée par *Igf2* qu'il dirige vers les lysosomes pour la dégrader. Il s'agit donc d'un modérateur de croissance foétale (une délétion conduit à un souriceau environ 25 % plus grand que la normale). En conformité avec les prédictions théoriques, *Igf2r* est exprimé uniquement lorsqu'il est hérité par la voie maternelle.

On connaît aujourd'hui le mécanisme d'action d'environ une trentaine de gènes sous empreintes chez la souris (Tycko & Morison 2002 ; Haig 2004 ; Burt & Trivers 2006 p. 96 ; voir aussi <http://www.mousebook.org/catalogue.php?catalog=imprinting>). Parmi ceux-ci, environ 65 % ont des effets sur la croissance foétale, dont aucun n'est en opposition avec les prédictions théoriques. Lorsque cela a pu être montré, on observe toujours que les gènes paternellement actifs sont des promoteurs de croissance, tandis que les gènes maternellement actifs sont des modérateurs de croissance.

Même si on ne connaît pas en détail leur mécanisme d'action, on sait qu'un très grand nombre d'autres gènes sont sous empreintes tant chez la souris que chez l'Homme. Jusqu'en 2010 on connaissait environ une centaine d'entre eux chez la souris (une grande partie étant aussi sous empreintes chez l'Homme ; voir <http://igc.otago.ac.nz/home.html>). Mais de nouvelles techniques sont en train

de faire exploser les connaissances sur ce sujet. En 2010, des chercheurs ont séquencé les ARN transcrits dans diverses régions du cerveau de souris issues de croisements et ont ainsi pu savoir, pour chacun, s'il était plus transcrit à partir de la copie maternelle ou paternelle du locus (Gregg *et al.*, 2010a, b). Les résultats sont saisissants. Les auteurs ont mis en évidence environ 1300 loci sous empreintes. Parmi ceux-ci, environ 800 sont des gènes (c'est-à-dire qu'ils sont traduits en protéines), et 500 sont des ARN non-codants (qui jouent vraisemblablement un rôle dans l'empreinte d'autres loci en régulant leur expression). L'empreinte est très subtilement dépendante du tissu d'expression et du sexe des descendants et elle est aussi parfois isoforme-dépendante (du fait de l'épissage alternatif, certains gènes peuvent être traduits en plusieurs protéines différentes, appelées des isoformes, et le parent d'origine d'un gène peut influencer la production d'un de ces isoformes mais pas des autres). L'ensemble de ces résultats conduit à souligner à la fois l'importance quantitative du phénomène de l'empreinte, notamment dans le cerveau, et aussi la subtilité de la régulation génétique, donnant l'image des gènes comme de véritables « stratèges » dans la régulation de leurs effets (Haig 2012).

L'existence de si nombreux loci sous empreintes dans le cerveau des souris laisse aussi entrevoir le fait que de nombreux aspects du comportement pourraient être touchés par ce phénomène, ce qui est aussi conforme aux prédictions théoriques (Haig 2011 ; Haig & Ubada 2011). Un exemple caractéristique est le cas du gène *Il18* exprimé de façon uniquement maternelle chez les femelles, qui favorisent l'anorexie après la naissance (il réduit la prise alimentaire des souriceaux). Cette observation permet de penser que le comportement alimentaire des enfants et des adolescents pourrait être sujet à des phénomènes d'empreintes aussi chez l'Homme.

(b) Empreinte et maladies humaines

L'empreinte génomique peut avoir des conséquences sur notre santé pour trois raisons (voir *e.g.* Hirasawa & Feil 2010). D'une part, les gènes sous empreintes sont souvent fonctionnellement haploïdes, si bien que des mutations délétères y sont plus facilement exprimées. D'autre part, des anomalies chromosomiques peuvent déséquilibrer fortement la régulation de l'expression des gènes sous empreintes (*e.g.* la transmission des deux chromosomes du même parent, une disomie uniparentale, conduit soit à une expression double soit à une expression nulle). Enfin, des anomalies de la méthylation (autrement dit des « épimutations »)

peuvent conduire à une expression anormale. Il est important de noter que toutes ces anomalies conduisent à des désorganisations majeures et très mal-adaptatives de l'expression des gènes et que la théorie ne fait pas de prédiction précise sur les effets de déséquilibres aussi brutaux. Ici nous considérons deux exemples.

Les syndromes de Silver–Russell et de Beckwith–Wiedemann

Les syndromes de Silver–Russell (SRS) et de Beckwith–Wiedemann (BWS) sont deux désordres de la croissance foetale dont les phénotypes sont opposés. SRS est caractérisé par un retard de la croissance utérine, alors que BWS est caractérisé par une surcroissance foetale. Ces deux syndromes sont contrôlés génétiquement par la même région sous empreinte du chromosome 11 (la région 11p15.5; voir Haig 2004; Hirasawa & Feil 2010).

Dans cette région, le gène IGF2 est un promoteur de croissance foetale exprimé de façon uniquement paternelle (comme chez la souris). Des épi-mutations peuvent se produire dans cette région durant le développement embryonnaire. Elles peuvent avoir deux effets opposés: (i) conduire à une expression bi-allélique d'IGF2 et induire ainsi le syndrome de Beckwith–Wiedemann, ou bien (ii) conduire à une absence totale d'expression d'IGF2 et induire ainsi le syndrome de Silver–Russell. Au contraire, dans cette même région sous empreinte du chromosome 11, se trouve un autre gène, CDKN1C, qui est un modérateur de croissance foetale dont l'expression est uniquement maternelle. Des épi-mutations peuvent conduire à une répression totale des deux copies de ce gène et induire aussi le syndrome de Beckwith–Wiedemann.

Les syndromes de Prader-Willi et d'Angelman

Le syndrome de Prader-Willi (PWS) est un désordre neurodéveloppemental qui touche de nombreux aspects du phénotype (voir Haig & Wharton 2003; Ubeda 2008; Ubeda & Gardner 2011). Les nourrissons sont somnolents, se nourrissent très peu; ont une hypotonicité musculaire et une faible capacité à téter. La plupart d'entre eux doivent être intubés durant plusieurs semaines après leur naissance. À partir d'un âge relativement variable (souvent autour d'un an), ces symptômes semblent s'inverser, les jeunes enfants devenant obsessionnels dans leur intérêt pour la nourriture et exprimant des préférences alimentaires atypiques (priviliégiant par exemple la quantité des ressources alimentaires plutôt que leur qualité), l'ensemble de ces désordres induisant une obésité. Par ailleurs,

à l'âge adulte les patients atteints ont une très forte probabilité de développer une psychose dépressive. Le syndrome d'Angelman (AS) présente un tableau clinique à maints égards opposé. Les nourrissons sont hyperactifs, exigeants pour leur parent, font des tétés fréquentes et dorment très peu. Par ailleurs, on observe aussi une forte proportion d'autisme parmi les malades.

Génétiquement, ces deux syndromes sont contrôlés par une région du chromosome 15 qui contient de nombreux gènes sous empreintes (la région 15q11-q13, appelée la région PWS/AS). Ces gènes sont tous fortement exprimés dans le cerveau, tous de façon paternelle sauf un, le gène UBE3A, qui est exprimé maternellement. Le syndrome de Prader-Willi est typiquement causé par une délétion paternelle de cette région ou par une disomie maternelle, conduisant à l'absence totale d'expression des gènes de ce domaine. À l'inverse, le syndrome d'Angelman est souvent causé par la délétion maternelle de cette région ce qui conduit à la perte d'expression du gène UBE3A.

Au-delà de ces deux paires de dysfonctionnements, de nombreuses autres conditions pathologiques sont causées par des gènes sous empreintes et les connaissances à ce sujet sont amenées à faire des progrès rapides. On sait que des gènes sous empreintes sont impliqués, entre autres, dans certains cancers infantiles (Henry *et al.*, 1991), dans la régulation du comportement alimentaire et l'obésité (Weinstein *et al.*, 2009), dans le diabète sucré transitoire du nourrisson (Kamiya *et al.*, 2000), dans certaines formes de diabète adulte (Bennett *et al.*, 1997) et aussi dans de nombreuses pathologies de la grossesse, y compris la pré-éclampsie (voir Nelissen *et al.*, 2011 pour une revue). Par ailleurs, comme l'illustrent les conséquences psychiatriques des syndromes de Prader-Willi et d'Angelman, il est possible aussi que des gènes sous empreintes jouent un rôle dans le développement de nombreuses pathologies mentales dont on sait que la transmission dépend du parent d'origine. C'est le cas notamment pour l'autisme, certaines psychoses, la schizophrénie, le syndrome de Gilles de la Tourette et le syndrome de Turner ; mais on ne connaît pas encore les gènes impliqués (Crespi & Badcock 2008).

Conclusion

Tous les gènes portés par un organisme – ou par deux organismes en interaction dans le cas d'une grossesse – n'ont pas les mêmes « intérêts ». Certains d'entre eux ont été façonnés par la sélection naturelle pour accomplir des fonctions antagonistes qui visent à contrecarrer l'action d'autres gènes et n'apportent aucun bénéfice à l'organisme. Certains éléments génétiques favorisent leur propre transmission au détriment des autres. D'autres se multiplient dans les génomes sans bénéfice. D'autres encore favorisent le parent dont ils sont issus plus que l'individu qui les porte, etc.

Prendre conscience de l'existence de conflits entre gènes est essentiel d'un point de vue conceptuel, parce que cela nous amène à reconsidérer l'intuition selon laquelle l'organisme est un tout unifié, mais c'est essentiel aussi, et surtout, d'un point de vue pratique. On ne comprend bien les mécanismes à l'œuvre dans le vivant que lorsqu'on en a compris la logique, la fonction. Harvey fait progresser notre compréhension du corps humain lorsqu'il décrit la fonction du cœur et de la circulation sanguine. Claude Bernard comprend la fonction du foie dans la régulation de la glycémie. Jacob Lwoff et Monod mettent au jour la fonction des ARN^m dans l'expression des gènes. Pour accéder à une bonne compréhension des éléments de notre physiologie, il est donc indispensable de savoir aussi que certains de nos gènes ont pour fonction d'entrer en conflit avec d'autres.

Pour illustrer ce point, considérons le cas des pathologies de la grossesse que sont le diabète et l'hypertension (section 4.1). Savoir que ces pathologies sont causées par des gènes dont la fonction est conflictuelle nous permet d'accéder à une meilleure compréhension de leurs mécanismes biochimiques. Par exemple on peut prédire que les actions effectuées par le fœtus (ou par le placenta) auront toujours tendance à être des aggravateurs de la pathologie, tandis que les actions effectuées par les tissus maternels auront des effets modérateurs (Haig 1993). Il est donc médicalement pertinent de bloquer les premiers, mais pas les seconds. On n'accède pas à cette compréhension si on interprète, à tort, l'ensemble des mécanismes à l'œuvre dans une grossesse comme destinés à son bon déroulement, sans réaliser leur nature conflictuelle.

Il en va de même pour tous les conflits génétiques. Comprendre l'existence d'un conflit entre allèles homologues est essentiel pour bien comprendre les mécanismes de la méiose. Comprendre la nature conflictuelle de la transposition est essentiel pour comprendre la dynamique des génomes. Comprendre les conflits

d'allocation de ressource est essentiel pour comprendre les mécanismes de l'empreinte génomique. Disposer de la bonne grille de lecture, réaliser la nature conflictuelle de la fonction de ces éléments génétiques, permet toujours d'accéder à une meilleure compréhension de leurs mécanismes d'action.

Références

- Barbour, L.A., McCurdy, C.E., Hernandez, T.L., Kirwan, J.P., Catalano, P.M., Friedman, J.E. 2007.** Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care* 30: S112-S119.
- Barlow, D.P., Stöger, R., Herrmann, B., Saito, K., Schweifer, N. 1991.** The mouse insulin-like growth factor type-2 receptor is imprinted and closely linked to the tme locus. *Nature* 349: 84-87.
- Bennett, S.T., Wilson, A.J., Esposito, L., Bouzekri, N., Undlien, D.E., Cucca, F., Nistico, L., Buzzetti, R., Bosi, E., Pociot, F., Nerup, J., Cambon-Thomsen, A., Pugliese, A., Shield, J., McKinney, P., Bain, S., Polykronakos, C., Todd, J. 1997.** Insulin vntr allele-specific effect in type 1 diabetes depends on identity of untransmitted paternal allele. *Nature genetics* 17: 350-352.
- Burt, A., Trivers, R. 2006.** *Genes in conflict: the biology of selfish genetic elements.* Harvard University Press.
- Callinan, P., Batzer, M. 2006.** Genome and Disease, chap. *Retrotransposable elements and human disease*, Karger Publishers, pp. 104-115.
- Carey, N., Johnson, K., Nokelainen, P., Peltonen, L., Savontaus, ML., Juvonen, V., Anvret, M., Grandell, U., Chotai, K., Robertson, E. 1994.** Meiotic drive at the myotonic dystrophy locus? *Nature genetics* 6: 117-118.
- Choi, S.K., Yoon, S.R., Calabrese, P., Arnheim, N. 2008.** A germ-line-selective advantage rather than an increased mutation rate can explain some unexpectedly common human disease mutations. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105: 10143-10148.
- Craig, N.L., Craigie, R., Gellert, M., Lambowitz, A.M. 2002.** *Mobile DNA II.* Washington, DC, ASM Press.
- Crespi, B., Badcock, C. 2008.** Psychosis and autism as diametrical disorders of the social brain. *Behavioral and Brain Sciences* 31: 241-260.

- Dawkins, R. 1976.** *The selfish gene*. Oxford, Oxford University Press.
- Dean, N.L., Loredó-Osti, J.C., Fujiwara, T.M., Morgan, K., Tan, S.L., Naumova, A.K., Ao, A. 2006.** Transmission ratio distortion in the myotonic dystrophy locus in human preimplantation embryos. *European journal of human genetics* 14: 299-306.
- DeChiara, T.M., Robertson, E.J., Efstratiadis, A. 1991.** Parental imprinting of the mouse insulin-like growth factor II gene. *Cell* 64: 849-859.
- Edwards, S.E., Buffone, M.G., Knee, G.R., Rossato, M., Bonanni, G., Masiero, S., Ferasin, S., Gerton, G.L., Moss, S.B., Williams, C.J. 2007.** Effects of extracellular adenosine triphosphate on human sperm motility. *Reproductive Sciences* 14: 655-666.
- Evans, K., Fryer, A., Inglehearn, C., Duvall-Young, J., Whittaker, J.L., Gregory, C.Y., Butler, R., Ebenezer, N., Hunt, D.M., Bhattacharya, S. 1994.** Genetic linkage of cone-rod retinal dystrophy to chromosome 19q and evidence for segregation distortion. *Nature genetics* 6: 210-213.
- Fedoroff, N.V. 2012.** Transposable elements, epigenetics, and genome evolution. *Science* 338: 758-767.
- Frank, S., Hurst, L. 1996.** Mitochondria and male disease. *Nature* 383: 224.
- Frank, S.A. 2007.** *Dynamics of cancer: Incidence, inheritance, and evolution*. Princeton University Press.
- Gennarelli, M., Dallapiccola, B., Baiget, M., Martorell, L., Novelli, G. 1994.** Meiotic drive at the myotonic dystrophy locus. *Journal of medical genetics* 31: 980-980.
- Girardet, A., McPeck, M.S., Leeflang, E.P., Munier, F., Arnheim, N., Claustres, M., Pellestor, F. 2000.** Meiotic segregation analysis of *rb1* alleles in retinoblastoma pedigrees by use of single-sperm typing. *The American Journal of Human Genetics* 66: 167-175.
- Goriely, A., McVean, G.A., Rojmyr, M., Ingemarsson, B., Wilkie, A.O. 2003.** Evidence for selective advantage of pathogenic *fgfr2* mutations in the male germ line. *Science* 301: 643.
- Gregg, C., Zhang, J., Butler, J.E., Haig, D., Dulac, C. 2010a.** Sex-specific parent-of-origin allelic expression in the mouse brain. *Science* 329: 682-685.
- Gregg, C., Zhang, J., Weissbourd, B., Luo, S., Schroth, G.P., Haig, D., Dulac, C. 2010b.** High-resolution analysis of parent-of-origin allelic expression in the mouse brain. *Science* 329: 643-648.
- Haig, D. 1993.** *Genetic conflicts in human pregnancy*. Quarterly Review of Biology, pp. 495-532.

- Haig, D. 1996.** Placental hormones, genomic imprinting, and maternal–fetal communication. *Journal of Evolutionary Biology* 9: 357-380.
- Haig, D. 1997.** Parental antagonism, relatedness asymmetries, and genomic imprinting. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences* 264: 1657-1662.
- Haig, D. 2000.** *The kinship theory of genomic imprinting.* Annual review of ecology and systematics, pp. 9-32.
- Haig, D. 2002.** *Genomic imprinting and kinship.* Rutgers University Press.
- Haig, D. 2004.** Genomic imprinting and kinship : how good is the evidence? *Annual review of genetics* 38: 553-585.
- Haig, D. 2011.** Genomic imprinting and the evolutionary psychology of human kinship. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108: 10878-10885.
- Haig, D. 2012.** The strategic gene. *Biology & Philosophy* 27: 461-479.
- Haig, D., Graham, C. 1991.** Genomic imprinting and the strange case of the insulin-like growth factor ii receptor. *Cell* 64: 1045.
- Haig, D., Ubeda, F. 2011.** Genomic imprinting: an obsession with depilatory mice. *Current Biology* 21: R257-R259.
- Haig, D., Westoby, M. 1989.** Parent-specific gene expression and the triploid endosperm. *The American Naturalist* 134: 147-155.
- Haig, D., Wharton, R. 2003.** Prader-willi syndrome and the evolution of human childhood. *American Journal of Human Biology* 15: 320-329.
- Hamilton, W. 1964.** The genetical evolution of social behaviour, i & ii. *Journal of Theoretical Biology* 7: 1-52.
- Hartl, D.L., Hiraizumi, Y., Crow, J.F. 1967.** Evidence for sperm dysfunction as the mechanism of segregation distortion in drosophila melanogaster. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 58: 2240.
- Hastings, I. 1989.** Potential germline competition in animals and its evolutionary implications. *Genetics* 123: 191-197.
- Henry, I., Bonaiti-Pellie, C., Chehense, V., Beldjord, C., Schwartz, C., Utermann, G., Junien, C. 1991.** Uniparental paternal disomy in a genetic cancer-predisposing syndrome. *Nature* 351: 665-667.
- Hirasawa, R., Feil, R. 2010.** Genomic imprinting and human disease. *Essays in Biochemistry* 48: 187-200.
- Holman, D.J., Wood, J.W. 2001.** Pregnancy loss and fecundability in women. *Reproductive Ecology and Human Evolution.* New York, Aldine de Gruyter, pp. 15-38.

- Howell, N. 1997.** Leber hereditary optic neuropathy: mitochondrial mutations and degeneration of the optic nerve. *Vision research* 37: 3495-3507.
- Huang, L.O., Labbe, A., Infante-Rivard, C. 2013.** Transmission ratio distortion: review of concept and implications for genetic association studies. *Human genetics* 132: 245-263.
- Ikeuchi, T., Igarashi, S., Takiyama, Y., Onodera, O., Oyake, M., Takano, H., Koide, R., Tanaka, H., Tsuji, S. 1996.** Non-mendelian transmission in dentatorubral-pallidoluysian atrophy and machado-joseph disease: the mutant allele is preferentially transmitted in male meiosis. *American journal of human genetics* 58: 730.
- Imboden, M., Swan, H., Denjoy, I., Van Langen, I.M., Latinen-Forsblom, P.J., Napolitano, C., Fressart, V., Breithardt, G., Berthet, M., Priori, S., Hainque, B., Wilde, E., Schulze-Bahr, E., Feingold, J., Guicheney, P. 2006.** Female predominance and transmission distortion in the long-qt syndrome. *New England Journal of Medicine* 355(26): 2744-2751.
- Kamiya, M., Judson, H., Okazaki, Y., Kusakabe, M., Muramatsu, M., Takada, S., Takagi, N., Arima, T., Wake, N., Kamimura, K., Satomura, K., Hermann, R., Bonthron, D., Hayashizaki, Y. 2000.** The cell cycle control gene *zac/plagl1* is imprinted—a strong candidate gene for transient neonatal diabetes. *Human molecular genetics* 9(3): 453-460, 2000.
- Kaplan, H., Hill, K., Lancaster, J., Hurtado, A. 2000.** A theory of human life history evolution: diet, intelligence, and longevity. *Evolutionary Anthropology Issues News and Reviews* 9: 156-185.
- Khajavi, M., Tari, A.M., Patel, N.B., Tsuji, K., Siwak, D.R., Meistrich, M.L., Terry, N.H., Ashizawa, T. 2001.** «mitotic drive» of expanded ctg repeats in myotonic dystrophy type 1 (dm1). *Human molecular genetics* 10: 855-863.
- Larracuente, A.M., Presgraves, D.C. 2012.** The selfish segregation distorter gene complex of *drosophila melanogaster*. *Genetics* 192: 33-53.
- Leefflang, E.P., McPeck, M.S., Arnheim, N. 1996.** Analysis of meiotic segregation, using single-sperm typing: meiotic drive at the myotonic dystrophy locus. *American journal of human genetics* 59: 896.
- Levin, H.L., Moran, J.V. 2011.** Dynamic interactions between transposable elements and their hosts. *Nature Reviews Genetics* 12: 615-627.
- Lytte, T.W. 1991.** Segregation distorters. *Annual review of genetics* 25: 511-581.
- Magee, A.C., Hughes, A.E. 1998.** Segregation distortion in myotonic dystrophy. *Journal of medical genetics* 35: 1045-1046.

- Merlo, L.M., Pepper, J.W., Reid, B.J., Maley, C.C. 2006.** Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nature Reviews Cancer* 6: 924-935.
- Meyer, W.K., Arbeithuber, B., Ober, C., Ebner, T., Tiemann-Boege, I., Hudson, R.R., Przeworski, M. 2012.** Evaluating the evidence for transmission distortion in human pedigrees. *Genetics* 191: 215-232.
- Munier, F., Spence, M.A., Pescia, G., Balmer, A., Gailloud, C., Thonney, F., van Melle, G., Rutz, H.P. 1992.** Paternal selection favoring mutant alleles of the retinoblastoma susceptibility gene. *Human genetics* 89: 508-512.
- Nakada, K., Sato, A., Yoshida, K., Morita, T., Tanaka, H., Inoue, S.I., Yonekawa, H., Hayashi, J.I. 2006.** Mitochondria-related male infertility. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103: 15148-15153.
- Naumova, A., Sapienza, C. 1994.** The genetics of retinoblastoma, revisited. *American journal of human genetics* 54: 264.
- Nelissen, E.C., van Montfoort, A.P., Dumoulin, J.C., Evers, J.L. 2011.** Epigenetics and the placenta. *Human reproduction update* 17: 397-417.
- Otto, S.P., Hastings, I.M. 1998.** Mutation and selection within the individual. *Genetica* 102: 507-524.
- Ozen, R.S., Baysal, B.E., Devlin, B., Farr, J.E., Gorry, M., Ehrlich, G.D., Richard, C.W. 1999.** Fine mapping of the split-hand/split-foot locus (shfm3) at 10q24: evidence for anticipation and segregation distortion. *American journal of human genetics* 64: 1646.
- Reik, W., Walter, J. 2001.** Genomic imprinting: parental influence on the genome. *Nature Reviews Genetics* 2: 21-32.
- Ruiz-Pesini, E., Lapena, A.C., Díez-Sánchez, C., Perez-Martos, A., Montoya, J., Alvarez, E., Diaz, M., Urries, A., Montoro, L., Lopez-Perez, M.J., Enriquez, J.A. 2000.** Human mtDNA Haplogroups Associated with High or Reduced Spermatozoa Motility. *The American Journal of Human Genetics* 67(3): 682-696.
- Schollen, E., Kjaergaard, S., Martinsson, T., Vuillaumier-Barrot, S., Dunoe, M., Keldermans, L., Seta, N., Matthijs, G. 2004.** Increased recurrence risk in congenital disorders of glycosylation type ia (cdg-ia) due to a transmission ratio distortion. *Journal of medical genetics* 41: 877-880.
- Shoubridge, C., Gardner, A., Schwartz, C.E., Hackett, A., Field, M., Gecz, J. 2012.** Is there a Mendelian transmission ratio distortion of the c. 429 452dup (24bp) polyalanine tract ARX mutation? *European Journal of Human Genetics* 20: 1311-1314.
- Summers, K., Crespi, B. 2005.** Cadherins in maternal-foetal interactions: red queen with a green beard? *Proceedings of the Royal Society B* 272: 643-649.

Temin, R.G., Ganetzky, B., Powers, P.A., Lyttle, T.W., Pimpinelli, S., Dimitri, P., Wu, C.I., Hiraizumi, Y. 1991. Segregation distortion in *Drosophila melanogaster*: genetic and molecular analyses. *American Naturalist*: 287-331.

Tycko, B., Morison, I.M. 2002. Physiological functions of imprinted genes. *Journal of cellular physiology* 192: 245-258.

Ubeda, F. 2008. Evolution of genomic imprinting with biparental care: implications for Prader-Willi and Angelman syndromes. *PLoS biology* 6: e208.

Ubeda, F., Gardner, A. 2011. A model for genomic imprinting in the social brain: adults. *Evolution* 65: 462-475.

Wang, A., Rana, S., Karumanchi, S.A. 2009. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology* 24: 147-158.

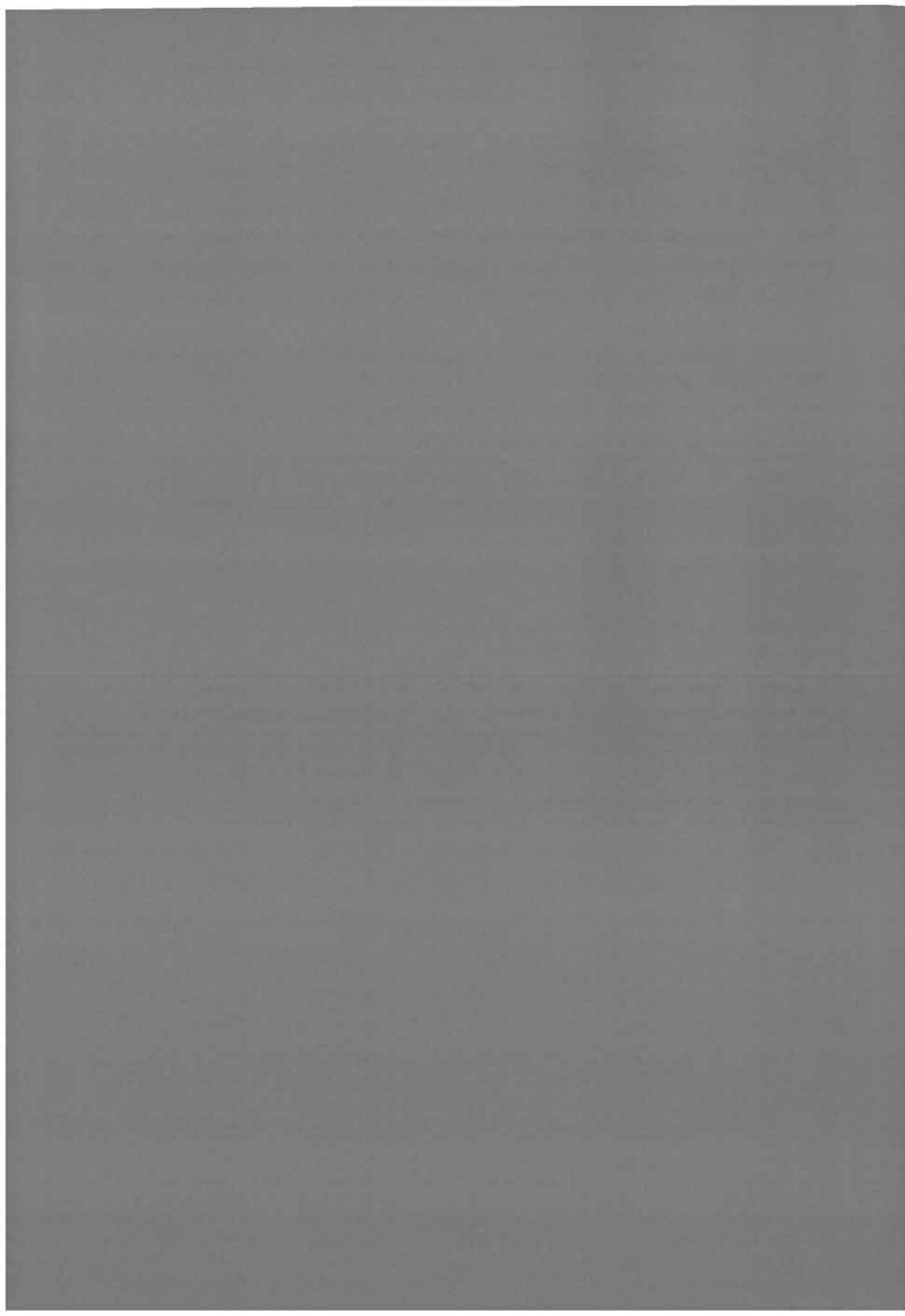
Weinstein, L.S., Xie, T., Qasem, A., Wang, J., Chen, M. 2009. The role of *GNAS* and other imprinted genes in the development of obesity. *International Journal of Obesity* 34: 6-17.

Wilkins, J.F., Haig, D. 2003. What good is genomic imprinting: the function of parent-specific gene expression. *Nature Reviews Genetics* 4: 359-368.

Williams, G.C. 1966. *Adaptation and natural selection: a critique of some current evolutionary thought*. Princeton University Press.

Zollner, S., Wen, X., Hanchard, N.A., Herbert, M.A., Ober, C., Pritchard, J.K. 2004. Evidence for extensive transmission distortion in the human genome. *The American Journal of Human Genetics* 74: 62-72.

Zunz, E., Abeliovich, D., Halpern, G.J., Magal, N., Shohat, M. 2004. Myotonic dystrophy – no evidence for preferential transmission of the mutated allele: A prenatal analysis. *American Journal of Medical Genetics Part A* 127: 50-53.



Chapitre 5

LA SÉLECTION SEXUELLE CHEZ LES PRIMATES ET L'HOMME

Elise Huchard

Department of Zoology – University of Cambridge

Alexandre Courtiol

*Department of Evolutionary Genetics –
Institute for Zoo and Wildlife Research – Berlin*

Introduction

La sélection sexuelle a été initialement décrite par Darwin comme la sélection qui résulte de « l'avantage que certains individus ont sur les autres individus du même sexe et de la même espèce, en relation exclusive à la reproduction » (Darwin, 1871). La définition généralement utilisée aujourd'hui est plus restreinte, et propose que la sélection sexuelle résulte des différences en termes de succès reproducteur causées par la compétition pour l'accès aux partenaires ou aux opportunités de fertilisation (Andersson 1994; Shuker 2010). Cette définition n'inclut donc pas toutes les formes de compétition reproductive (Clutton-Brock 2007, 2009). Darwin proposa ce type de sélection pour expliquer l'évolution de traits présents chez un seul sexe, essentiellement les ornements extravagants ou les « armements » (appendices utilisés pour se battre) qui ne pouvaient pas être intégrés à sa théorie de la sélection naturelle parce qu'ils ne semblaient pas promouvoir la survie, ni même être directement connectés à l'acte de reproduction d'où leur désignation de « caractères sexuels secondaires » (Figure 1). Au contraire, il nota que « le développement de certaines structures – par exemple des cornes chez les mâles – semble si extrême qu'elles doivent être légèrement désavantageuses dans les conditions générales de vie de l'animal » (Darwin 1871). Selon lui, ce désavantage était compensé par un avantage lors de la compétition avec des membres du même sexe pour accéder aux partenaires de l'autre sexe, ou les séduire. Ces deux mécanismes sont maintenant qualifiés de sélection intra- et intersexuelle, respectivement.

La prévalence des caractères sexuels secondaires chez les mâles a poussé Darwin à suggérer que la sélection sexuelle était plus intense chez ces derniers, et à poser les premiers jalons des rôles des sexes d'un point de vue évolutif: alors que les mâles entrent en compétition pour accéder aux femelles, celles-ci choisissent les partenaires aux parures les plus colorées ou développées. La sélection sexuelle, initialement érigée comme un mécanisme distinct et complémentaire de la sélection naturelle par Darwin lui-même, a suscité de vives polémiques, y compris sur la scène publique (Andersson 1994), qui concernaient particulièrement le choix de partenaire. Ces réticences s'expliquent en partie par des incompréhensions liées à l'idée dérangeante que les animaux sont, comme l'homme, doués d'un sens inné de la beauté ou de la capacité cognitive requise pour exercer un choix. Pourtant, un sens de l'esthétique n'est pas indispensable pour discriminer sur la base des tailles, des couleurs ou des formes, tandis qu'il n'y a nul besoin de faire



FIGURE 1 | Exemples de caractères sexuels secondaires sous sélection sexuelle.

- (A.) Plumage coloré du paradisier de Goldie (*Paradisaea decora*): mâle en haut et femelle en bas; image de John Gerrard Keulemans.
- (B.) Antennes oculaires d'un mâle de mouche de la famille des Diopsidae (*Teleopsis dalmanni*); image de Rob Knell.
- (C.) Canines d'un mâle morse (*Odobenus rosmarus*); image de Ansgar Walk.
- (D.) Bois d'un cerf élaphe (*Cervus elaphus*); image de Bill Ebbesen.

appel à un choix conscient dans le second cas. Le mécanisme responsable du choix peut en effet prendre la forme d'une simple attirance pour une forme ou une couleur particulière, comme l'a lui-même explicité Darwin (1882). Darwin s'est aussi heurté à d'autres blocages idéologiques. Il était en effet difficile de

prêter à la femelle un contrôle, même partiel, de l'acte de reproduction dans l'Angleterre victorienne, à une époque où le rôle des femmes dans la société et au sein d'un couple était considéré comme essentiellement passif (Gauvreau 2003).

I. La sélection sexuelle contemporaine

Si Darwin a posé les fondations de sa théorie dès 1871, il a ensuite fallu attendre un siècle pour assister à une renaissance de l'intérêt pour ces concepts, longtemps négligés par la communauté scientifique. La sélection sexuelle représente aujourd'hui une thématique en expansion, qui a largement contribué à structurer notre compréhension de l'évolution des espèces animales à travers de nombreux développements théoriques et expérimentaux. Elle est devenue un des principaux sujets d'étude en écologie comportementale, discipline qui étudie le comportement des animaux à la lumière de l'évolution (Danchin *et al.*, 2005), mais intéresse aussi de nombreux biologistes de l'évolution, des psychologues, des économistes et certainement bientôt des médecins.

1.1. Qui choisit ? Les rôles des sexes

Notre compréhension des rôles traditionnels des sexes s'est tout d'abord enrichie d'un cadre conceptuel qui a proposé une explication aux différences entre sexes. L'investissement dans la production des gamètes et les soins parentaux diffère grandement entre sexes et ce chez de nombreuses espèces, alors que les ressources (temps, énergie) que les individus peuvent consacrer à la reproduction sont nécessairement limitées (Trivers 1972). Par conséquent, les mâles peuvent généralement augmenter la taille de leur descendance en multipliant les partenaires (Bateman 1948), ce qui est rarement le cas des femelles dont la reproduction est limitée par l'énergie requise pour produire des gamètes et s'occuper des petits. C'est particulièrement vrai dans certains groupes zoologiques, comme les mammifères euthériens (ou placentaires, c'est-à-dire tout mammifère non monotrème ou marsupial), où les coûts physiologiques liés à la gestation et à la lactation sont élevés. Cependant, puisque chaque conception implique un mâle et une femelle, la moyenne du succès reproducteur est nécessairement égale chez

les mâles et chez les femelles (Fisher 1958). C'est donc la variance du succès reproducteur qui diffère entre les sexes : elle est typiquement plus élevée chez les mâles que chez les femelles parce que certains mâles se reproduisent beaucoup plus que d'autres.

L'intensité de la sélection sexuelle se quantifie par l'influence du nombre ou de la qualité des partenaires sexuels sur la variance de succès reproducteur. La variance de succès reproducteur étant plus importante chez les mâles que chez les femelles, la sélection sexuelle peut donc potentiellement être plus intense chez les mâles que chez les femelles (Bateman 1948). Cette hypothèse a permis d'expliquer avec succès les grands patrons de dimorphisme sexuel dans le règne animal, à savoir pourquoi les mâles ont des ornements ou des armements souvent plus développés que les femelles. Elle semble également se vérifier chez certaines espèces dont les rôles sexuels sont inversés. Par exemple, chez certains hippocampes, les coûts de la reproduction sont plus élevés pour les mâles que pour les femelles, car ils portent les petits avant leur naissance et leur prodiguent des soins après la naissance. Ces traits d'histoire de vie limitent donc la variance de succès reproducteur des mâles et on observe donc que c'est chez les femelles, et non plus chez les mâles, que le nombre de partenaires influence le plus fortement la variance du succès reproducteur (Jones *et al.*, 2000). Ceci explique pourquoi un comportement très compétitif pour l'accès aux partenaires a évolué chez les femelles de ces espèces. En général, l'investissement plus fort d'un sexe par rapport à l'autre dans la reproduction dicte les rôles des sexes (qui choisit et qui est choisi). Toutefois des mécanismes additionnels récemment mis en évidence peuvent engendrer une relative flexibilité des rôles des sexes (Clutton-Brock 2007, 2009; Gowaty & Hubbell 2005; Kokko & Jennions 2008). Ainsi, même lorsque les coûts de la reproduction sont plus élevés pour les femelles que pour les mâles, elles peuvent exhiber des ornements prononcés (Clutton-Brock 2007) et le choix mutuel semble relativement fréquent (Edward & Chapman 2011).

1.2. Comment vaincre et choisir ? Les mécanismes de la sélection sexuelle

Bien que les deux sexes puissent entrer en compétition reproductive et choisir un partenaire, on parlera dans la suite de ce chapitre des mâles comme du sexe pour qui la compétition intrasexuelle est la plus forte, et des femelles comme du

sexe qui choisit, par souci de simplicité et parce que cette approximation est légitime dans la plupart des espèces animales. On peut distinguer différentes formes de compétition intrasexuelle : tout d'abord, les affrontements physiques directs entre compétiteurs favorisent l'évolution d'« armements » et d'une force physique supérieure chez les mâles. Ces combats peuvent être violents : 20 % des mâles cerfs élaphe de l'île de Rùm, en Écosse, y contractent des blessures permanentes (Clutton-Brock *et al.*, 1979). Dans d'autres cas, ces combats seront ritualisés et les adversaires éviteront les coûts d'une lutte inégale si l'un d'eux signale clairement sa supériorité physique (Maynard-Smith & Price 1973). L'issue de ces affrontements guidera l'instauration d'une hiérarchie qui régira souvent l'accès aux partenaires potentiels. C'est le cas chez les babouins, des singes africains au dimorphisme sexuel prononcé (Figure 2) ; les mâles conquièrent la dominance d'un groupe à travers des affrontements physiques parfois violents et l'acquisition de la dominance permet la monopolisation des femelles sexuellement réceptives dans le groupe (Alberts *et al.*, 2006 ; Altmann *et al.*, 1996 ; Hausfater 1975).

D'autres formes de compétition sont moins directes. Il s'agit de localiser la femelle pour la féconder avant les concurrents. La compétition dite « par exploitation » favorise donc l'évolution d'un système sensoriel et locomoteur performant, plutôt que de traits liés à la force physique. Cette forme de compétition est par exemple prépondérante chez les lémuriniens de Madagascar qui sont typiquement monomorphiques (peu de différences physiques entre mâles et femelles : Figure 3A.) et qui disposent de capacités olfactives très développées (Kappeler 1990, 1991). Les mâles peuvent ainsi localiser les femelles rapidement. La compétition par exploitation est donc souvent associée à la compétition spermatique chez les espèces dont les femelles s'accouplent avec plusieurs mâles. C'est pourquoi de gros testicules relativement à la taille corporelle ont évolué chez les mâles lémuriniens de Madagascar (Figure 3B.). La compétition par exploitation est souvent prééminente chez les espèces strictement arboricoles comme les lémuriniens car les affrontements dans les arbres favorisent l'évolution de l'agilité plutôt que de la force physique (Clutton-Brock & Harvey 1977).

Le contexte des choix de partenaires peut également influencer la forme et l'intensité de la compétition intersexuelle : ils peuvent avoir lieu au sein d'un pool de partenaires présents simultanément, permettant ainsi la comparaison directe et favorisant une intense compétition entre les mâles qui peut se traduire par des comportements parfois exubérants exhibés lors de véritables parades



FIGURE 2 | Exemples de caractères sexuels secondaires chez les primates.

- (A.) Coloration faciale d'un mâle adulte mandrill (*Mandrillus sphinx*); image de Benoît Quintard.
- (B.) Canines découvertes d'un mâle adulte lors d'un bâillement; les babouins sont omnivores, non pas carnivores, et le développement des canines chez les mâles représente donc une manifestation de la sélection sexuelle; image de Elise Huchard.
- (C.) Tumescence sexuelle produite par une femelle à l'approche de l'oestrus (*Papio ursinus*); image de Elise Huchard.

nuptiales, comme chez certains oiseaux, dont les femelles choisissent un mâle en visitant un « lek », à savoir un regroupement de mâles prêts à s'accoupler (Figure 4). Dans d'autres cas, les rencontres avec des partenaires potentiels sont séquentielles, et le choix consiste à accepter ou refuser le partenaire rencontré sans savoir ce que réserve le futur. La compétition entre mâles est alors indirecte et les traits sélectionnés par cette forme de compétition sont des signaux destinés à augmen-



FIGURE 3 | Monomorphisme sexuel chez le microcèbe gris (*Microcebus murinus*), un petit lémurien nocturne.

(A.) Accouplement; image de Manfred Eberle.

(B.) Développement des testicules d'un mâle adulte pendant la saison de reproduction; image de Elise Huchard.

ter la probabilité de rencontre entre partenaires comme les chants produits par les mâles de nombreuses espèces (insectes, oiseaux, grenouilles, etc.) ou encore l'émission d'odeurs qui se propagent sur de longues distances. C'est le cas de certains poissons comme la lamproie ou de nombreux mammifères comme par exemple le chien (dont les puissantes phéromones sont émises par les deux sexes).

Finalement, ce n'est que dans les vingt dernières années que l'on a réalisé que de tels mécanismes pouvaient opérer à de nombreuses étapes: de la recherche d'un partenaire jusqu'à des étapes postérieures à l'insémination et précédant la fécondation (Birkhead 2000). Ainsi, sélection intra- et intersexuelle peuvent se poursuivre de façon postcopulatoire à l'échelle cellulaire si la femelle s'est accou-



FIGURE 4 | Illustration d'un lek chez le combattant varié (*Philomachus pugnax*), un oiseau limicole par Johann Friedrich Naumann. Un lek est une arène où plusieurs mâles entrent en compétition simultanément pour l'accès aux femelles qui s'accouplent généralement avec le vainqueur.

plée avec plusieurs mâles, à travers la compétition spermatique et le choix cryptique dans les voies génitales femelles. Si les mâles peuvent par exemple ajuster la quantité et la qualité de sperme inséminé en relation avec la qualité de la femelle courtisée (Stockley 2004), les femelles peuvent en retour influencer la probabilité de fécondation par le sperme d'un mâle relativement à un autre à travers des mécanismes physiques (Pizzari & Birkhead 2000), chimiques ou moléculaires (Eberhard 1996). Ainsi, les substances séminales des mâles peuvent parfois s'agglomérer en un bouchon spermatique qui obstrue le tractus génital femelle et limite sa capacité à se ré-accoupler. C'est par exemple le cas des micro-cèbes gris (Figure 3).

1.3. Qui choisir et pourquoi? Cibles et bénéfiques du choix de partenaires

Se montrer sélectif peut s'avérer coûteux: refuser un partenaire potentiel revient à risquer de ne pas trouver mieux par la suite, tandis que la recherche active d'un partenaire idéal implique de dépenser du temps et de l'énergie; enfin il faut souvent surpasser ses concurrents pour s'accoupler avec le partenaire pré-

fééré. Lorsque le choix est coûteux, le choix de partenaire ne peut a priori évoluer que s'il procure un ou plusieurs bénéfiques évolutifs. La nature de ces bénéfiques est variée et conditionne la cible du choix. Ainsi, plusieurs grandes catégories de modèles théoriques, des plus intuitifs aux plus complexes, ont été proposés pour expliquer l'évolution de préférences sexuelles qui conditionnent le choix des femelles.

1.3.1. Suivre ses penchants naturels : les modèles du biais sensoriel

Un premier type de modèles propose que les traits des mâles évoluent en réponse à une préférence préexistante des femelles liée à sa physiologie sensorielle (Fuller *et al.*, 2005 ; Ryan & Rand 1990 ; West-Eberhard 1984). Par exemple, certains poissons (guppy) se nourrissent de fruits orangés très nutritifs qui tombent dans l'eau. La sélection naturelle a donc favorisé une bonne vision et un attrait pour la couleur orange dans ces espèces, et il n'est donc pas surprenant que les femelles montrent une tendance naturelle à préférer les mâles présentant des tâches orangées (Rodd *et al.*, 2002). Dans ce modèle, les préférences des femelles émergent sous l'effet de la sélection naturelle et non pas sexuelle (dans l'exemple ci-dessus, préférer le orange facilite la recherche de nourriture), et celles-ci ne sont pas coûteuses. La préférence des femelles va favoriser la reproduction des mâles dont les caractères secondaires correspondent à leurs biais sensoriels, et ces caractères, s'ils sont héréditaires, vont augmenter en taille ou en intensité au cours des générations successives jusqu'au point où ils compromettent la survie du mâle. Un ornement trop voyant peut en effet augmenter le risque de prédation. Le développement du caractère se stabilise alors.

1.3.2. L'appât du gain : les modèles des bénéfiques directs

Bien choisir son partenaire peut également s'avérer profitable si cela aide à augmenter directement le succès de la reproduction, par exemple si ce partenaire est capable d'augmenter la probabilité de survie de la (future) mère ou de lui permettre d'obtenir plus d'enfants. Les « offrandes nuptiales » offertes par les mâles aux femelles sous forme de ressources énergétiques (en général des proies) sont communes chez les arthropodes (Stalhandske 2001) et sont appréciées des femelles. Chez les espèces qui vivent en couple et élèvent ensemble les petits, comme c'est le cas de très nombreux oiseaux, avoir la fibre paternelle est un argument décisif pour plaire aux femelles (Székely *et al.*, 2000). Ces bénéfiques

sont qualifiés de « directs » par opposition aux bénéfiques « indirects » qui vont augmenter le succès reproducteur non pas de la mère, mais de la génération suivante, et seront donc retardés d'une génération.

1.3.3. L'hypothèse du « sexy son » et le « run-away » de Fisher

Les bénéfiques indirects prennent souvent la forme d'éléments héritable, typiquement des gènes, qui seraient transmis à la génération suivante et augmenteraient sa survie ou son succès reproducteur (Kokko *et al.*, 2003). Bénéfiques directs et indirects ne sont pas mutuellement exclusifs et il est probable qu'ils sont souvent associés. Pourtant, comprendre si l'obtention exclusive de bénéfices de type indirects peut, en l'absence de bénéfices directs, compenser les coûts liés au choix de partenaire a constitué une question majeure en sélection sexuelle, qui divise encore largement les spécialistes. Un premier type de modèle élaboré en réponse à cette question suppose que les femelles choisissent des mâles aux traits séduisants dont les fils hériteront des capacités de séduction (Fisher 1958 ; Kirkpatrick 1982 ; Lande 1981). C'est une hypothèse initialement proposée par Fisher (1958) pour expliquer l'évolution d'ornements dont l'extravagance semble compromettre la survie des individus qui les arborent. Si la préférence des femelles et le développement de l'ornement sont tous deux variables (plus ou moins intenses) et héritable, la préférence initiale des femelles va favoriser la reproduction des mâles qui produisent des ornements développés au cours des générations successives, donc leur augmentation en fréquence conjointement à l'augmentation de la taille moyenne du trait dans la population. Les petits de ces mâles vont hériter du gène de l'ornementation de leur père, mais aussi du gène de la préférence de leur mère. Ainsi, l'augmentation du nombre des mâles ornements (et du développement de leurs ornements) va s'accompagner d'une augmentation du nombre de femelles avec cette préférence (et de la préférence pour des ornements toujours plus prononcés). Autrement dit la sélection des préférences est indirecte, elle émerge de la sélection qui agit directement sur les ornements. Ce phénomène d'emballement (*run-away*) serait responsable de l'amplification du signal sexuel au-delà de la valeur qui serait avantageuse (ou plutôt qui ne serait pas désavantageuse) pour la survie.

1.3.4. Prouver sa valeur : les modèles des bons gènes

Les modèles des bons gènes, une autre grande classe de modèles, reposent également sur l'obtention de bénéfices indirects (bons gènes) pour les descendants. La différence entre les deux types de modèles concerne les cibles du choix de la femelle. Dans les modèles de bons gènes, les femelles portent leurs préférences sur des traits qui reflètent la qualité génétique des partenaires potentiels et qui sera transmise aux descendants. Deux facteurs principaux contraignent l'évolution des préférences dans ce système. Premièrement, les préférences ne peuvent évoluer que pour des traits qui donnent une indication fiable de la qualité génétique. Or cela ne se produit que lorsque les caractères sexuels secondaires, ou ornements, sont coûteux à produire ou à porter. On dit qu'ils représentent un handicap à la survie de celui qui les possède. C'est typiquement le cas des parures colorées des oiseaux qui augmentent le risque de prédation parce qu'ils sont repérés plus facilement. Dans ce cas, seuls les mâles en bonne condition (donc ceux qui ont des bons gènes) peuvent produire et arborer des ornements très développés. En résumé, le choix des femelles se porte alors sur un mâle ornementé parce que la pleine expression de ses ornements permet de révéler sa vitalité et son aptitude à survivre malgré ce handicap, et donc ses bons gènes. Cette théorie du handicap, initialement proposée par Zahavi (1975), a permis d'expliquer l'évolution d'attributs animaux particulièrement emblématiques, comme les bois du cerf (Ditchkoff *et al.*, 2001), les antennes oculaires des mouches Diopsidae (Cotton *et al.*, 2004) ou encore les couleurs du plumage de nombreux oiseaux (Norris 1993) (Figure 1). La deuxième contrainte théorique de ces modèles est la suivante : du fait de la préférence des femelles, ces bons gènes envahissent la population et la variation génétique de la population diminue. C'est un paradoxe classique de l'évolution : la sélection érode la variation qui la nourrit. Pour que les préférences se maintiennent à long terme, il faut un mécanisme externe capable de maintenir la variation génétique (sans quoi tous les mâles sont identiques!). Savoir comment cette variation peut se maintenir est l'une des questions les plus difficiles à résoudre théoriquement dans le domaine de la sélection sexuelle et a suscité de nombreuses hypothèses. Néanmoins, les observations en populations naturelles montrent que cette variation génétique existe, ce qui a souvent été interprété contre les modèles des bons gènes.

1.3.5. La guerre des sexes et les modèles de conflits sexuels

Dans de nombreux cas, les pressions de sélection naturelle et/ou sexuelle divergent entre les sexes pour un trait donné; ceci engendre un coût en termes de valeur sélective pour l'un ou pour les deux sexes car la valeur moyenne du trait dans la population sera suboptimale pour la viabilité ou la reproduction des membres de l'un ou des deux sexes. De telles situations engendrent donc un conflit sexuel (Arnqvist & Rowe 2005) puisque chaque sexe tente de « tirer la couverture à lui » pour se rapprocher de son propre « optimum adaptatif », ce qui va éloigner l'autre sexe du sien. C'est souvent le cas pour des traits concernant la reproduction, comme par exemple la fréquence et la durée des accouplements (Arnqvist & Rowe 2005). Chez les mâles, la sélection sexuelle favorise souvent l'augmentation en fréquence et en durée des accouplements. Cette sélection peut dans le même temps nuire à la fitness de leur partenaire sexuelle, par exemple lorsque l'appareil génital mâle blesse la femelle, lorsque les liquides séminaux transmis au cours de l'accouplement sont toxiques pour la femelle (Chapman *et al.*, 1995), ou encore lorsque l'accouplement augmente le risque de prédation. Chez les bruches (des petits coléoptères) par exemple, lorsque l'on empêche expérimentalement les femelles de rejeter les mâles, le succès reproducteur de ces dernières diminue (Maklakov & Arnqvist 2009). Le coût lié à des appariements trop fréquents provient du fait que les mâles possèdent un pénis hérissé de pointes (en forme de masse d'armes du Moyen Âge). Ces accouplements traumatiques augmentent la probabilité de fécondation des mâles mais infligent des blessures aux femelles (Hotzy & Arnqvist 2009). La sélection sexuelle va alors sélectionner une résistance à l'accouplement de la part des femelles, qui vont se montrer de plus en plus difficiles à séduire. Cela se traduit par une augmentation du seuil de la préférence des femelles, qui va engendrer une augmentation de la taille ou de l'intensité des caractères secondaires des mâles. Il s'ensuit ainsi une « course aux armements » perpétuelle entre mâles et femelles.

Ainsi, l'image harmonieuse de relations mutualistes entre les sexes proposées par les autres types de modèles représente en fait un cas particulier des relations entre les sexes: celui où leurs intérêts évolutifs convergent. Plus généralement, ces différents types de modèles sont unifiables grâce à un formalisme qui étudie les conditions d'évolution d'un trait mâle t en relation avec la préférence femelle p et la viabilité ou qualité v des individus des deux sexes, sous l'effet conjoint de la sélection naturelle et sexuelle. En faisant des hypothèses différentes sur (1) la

part de variance phénotypique de t , p et v qui est héritable, (2) la covariance génétique entre t et p , t et v , et p et v et (3) les pressions de sélection naturelle et sexuelle opérant sur chacun des trois traits examinés, on peut formaliser de façon homogène les cinq types de modèles exposés ci-dessus (Fuller *et al.*, 2005) et étudier comment ces modèles sont susceptibles d'interagir.

1.3.6. Trouver sa moitié : les préférences relatives pour un partenaire compatible

Finalement, les modèles invoqués pour expliquer l'évolution d'ornements extravagants reposent sur l'hypothèse implicite que les qualités des mâles sont indépendantes de l'identité de la femelle qui effectue le choix. D'autres travaux suggèrent cependant que le mâle préféré par une femelle ne sera pas le préféré d'une autre (Mays & Hill 2004). Ainsi, une femelle pourrait préférer un mâle le plus grand possible, ou bien un mâle plus grand qu'elle et donc exprimer des préférences relatives plutôt qu'absolues dès lors que les caractéristiques des mâles se combinent à celles des femelles pour définir la qualité de l'appariement. Dans de nombreuses espèces, les femelles choisissent des mâles « génétiquement » compatibles ou dissimilaires, et jugent donc les gènes des candidats potentiels en relation avec leur propre patrimoine génétique (Brown 1997 ; Jennions & Petrie 2000 ; Neff & Pitcher 2005). C'est le cas lorsque les femelles limitent le risque de consanguinité en évitant les partenaires apparentés, ce qui semble fréquent dans la nature, puisque de telles préférences ont été observées depuis les invertébrés (Tregenza & Wedell 2002) jusqu'aux primates (Muniz *et al.*, 2006). C'est également le cas des préférences pour des partenaires dont les gènes immunitaires du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) sont dissimilaires. De telles préférences ont été expérimentalement démontrées chez l'homme (Chaix *et al.*, 2008 ; Wedekind & Furi 1997 ; Wedekind *et al.*, 1995) et la souris (Yamazaki & Beauchamp 2007), et observées chez de nombreux autres vertébrés (Milinski 2006 ; Piertney & Oliver 2006). Ce choix permettrait d'augmenter la diversité génétique de la descendance au niveau du CMH, favorisant ainsi la reconnaissance par le système immunitaire spécifique de nombreux antigènes potentiellement pathogéniques, et une meilleure résistance aux parasites et pathogènes. De façon générale, il est probable que les préférences absolues et relatives coexistent souvent, et qu'une même femelle utilise différents critères pour différents traits avec un ordre de priorité entre traits, comme cela a pu être démontré

expérimentalement chez la souris (Roberts & Gosling 2003). Déterminer l'importance relative des préférences absolues *versus* relatives représente une voie de recherche importante pour de futurs travaux en sélection sexuelle.

II. La sélection sexuelle chez les primates

2.1. Les particularités de la sélection sexuelle chez les primates

Les premiers primates sont apparus à la fin de l'ère secondaire il y a environ soixante millions d'années, et leur succès évolutif a donné naissance à un ordre taxonomique regroupant environ 400 espèces vivantes aujourd'hui, dont l'Homme. Les primates ont en commun des traits morphologiques et physiologiques incluant une main avec un pouce opposable, un cerveau volumineux relativement à leur taille corporelle, un sens visuel développé, et des traits d'histoires de vie caractérisés par une longévité importante, des générations chevauchantes, une longue période de dépendance juvénile et de faibles taux de reproduction. Ils ont conquis des environnements variés et sont caractérisés par une riche diversité sociale, avec des espèces solitaires, d'autres qui vivent en couples, ou encore des groupes de taille et de composition variées (Kappeler & van Schaik 2002). Cela s'accompagne d'une importante diversité dans les systèmes de reproduction, avec des espèces monogames, polygynes, polyandres (celles-ci sont cependant rares) et polygynandres (où les deux sexes s'accouplent avec des partenaires multiples).

Les particularités des patrons de sélection sexuelle opérant chez les primates découlent des caractéristiques qui les distinguent des autres taxons; ainsi, les longs intervalles entre deux naissances (jusqu'à six ans chez les grands singes) et la longue période de dépendance juvénile reflètent un fort investissement maternel dans chaque petit. Ceci a deux conséquences importantes. Tout d'abord, les coûts élevés associés à la reproduction suggèrent que les stratégies de reproduction visent à augmenter la qualité, plutôt que la quantité, des partenaires sexuels. De plus, les pères participent plus souvent aux soins aux petits chez les primates que chez la plupart des mammifères: les soins paternels sont prodigués par 40 % des espèces contre 10 % en moyenne chez les mammifères (Kleiman & Malcolm 1981) et sont particulièrement fréquents chez les espèces qui vivent en couple.

Ces deux facteurs vont favoriser, plus que dans d'autres taxons, l'évolution de la mutualité du choix de partenaires et de la flexibilité des rôles des sexes, comme l'illustre l'évolution d'ornements sexuels extravagants – les tumescences sexuelles – produites par les femelles en oestrus chez de nombreux singes africains (Figure 2), y compris les chimpanzés.

La richesse de la vie sociale des primates va également profondément influencer les patrons de sélection sexuelle. Dans les espèces qui vivent en groupes stables, mâles et femelles vont établir des relations durables, plutôt que de se rencontrer sporadiquement à la saison de reproduction. Les relations sociales de long terme peuvent donc influencer profondément les stratégies reproductives entre les membres d'un même sexe et de sexes opposés. Au sein des sexes, l'accès à la reproduction est souvent régi par des hiérarchies sociales strictes qui contribuent à augmenter la variance du succès reproducteur dans les deux sexes (pas forcément avec la même intensité, puisque les conséquences de ces hiérarchies pour l'accès à la reproduction sont souvent plus marquées chez les mâles), et donc l'intensité de la sélection sexuelle (Setchell & Kappeler 2003). Par exemple, le système de reproduction des gorilles est polygyne : ils vivent en harems, où un mâle monopolise la reproduction de plusieurs femelles adultes. L'importante variance de succès reproducteur entre mâles qui en résulte contribue à expliquer l'intensité du dimorphisme sexuel (différences morphologiques entre sexes) dans cette espèce où les mâles sont particulièrement imposants (Caillaud *et al.*, 2007 ; Mitani *et al.*, 1996).

Les stratégies reproductives sont également profondément influencées par les relations sociales entre les sexes. La vie sociale va tout d'abord contraindre le choix de partenaire à travers plusieurs mécanismes : le pool de partenaires est nécessairement contraint par la taille du groupe social, mais aussi par la stratification sociale des opportunités de reproduction (Setchell & Kappeler 2003). Il sera ainsi difficile pour une femelle de surmonter les hiérarchies entre mâles pour s'accoupler avec un mâle subordonné si son choix se porte sur celui-ci. La vie sociale va également influencer les cibles de la sélection. Les choix des femelles peuvent ainsi se porter vers les mâles au statut social élevé (Paul 2002) ou avec lesquels elles ont développé des liens forts, sans doute lié au fait que ceux-ci prendront plus volontiers la défense de leur petit (Smuts 1985). Alternative-ment, les mâles peuvent utiliser des stratégies de coercitions et de manipulations complexes pour «encourager» les femelles à accepter de s'accoupler avec eux, dans un contexte de conflit entre les sexes. Celui-ci atteint son paroxysme avec

l'évolution de l'infanticide par les mâles, qui est fréquent chez les primates. Les anthropologistes considèrent qu'il s'agit d'une stratégie avantageuse pour les mâles sous certaines conditions (Hrdy 1974, 1979). Lorsqu'un mâle est assuré de sa non-paternité vis-à-vis d'un enfant, par exemple parce qu'il ne résidait pas dans le groupe de l'enfant au moment de sa conception, il peut le tuer. La mère va alors écourter son anoestrus de lactation et revenir en oestrus plus rapidement, offrant ainsi une opportunité d'accouplement au mâle qui a commis l'infanticide. Dans les espèces où l'infanticide est fréquent, les femelles s'accouplent avec de nombreux partenaires, ce qui est souvent interprété comme une contrestratégie à l'infanticide : elles diluent ainsi la certitude de paternité des mâles, pour limiter le risque d'infanticide (Wolff & Macdonald 2004).

2.2. Les particularités de la sélection sexuelle chez l'Homme

2.2.1. Sélection sexuelle et physiologie reproductive

Il est essentiel de préciser que la sélection sexuelle dans notre espèce suit de nombreuses tendances observées dans le règne animal. Certaines spécificités de la sélection sexuelle chez l'homme émergent non pas d'une différence de nature, mais d'intensité, par rapport aux primates non-humains. Ainsi, la discrétion de l'ovulation des femmes et leur réceptivité sexuelle permanente ont longtemps été mises en contraste avec les observations faites chez de nombreuses femelles primates, qui signalent leur réceptivité sexuelle en produisant des signaux visuels frappants, comme les tumescences sexuelles (Figure 2). On a ainsi supposé que l'ovulation cachée des femmes reflétait une stratégie évolutive (Dixson 1998). Cependant, le comportement sexuel humain ne semble pas indépendant des phases du cycle ovarien (Gangestad *et al.*, 2002 ; Pawlowski 1999) et des études récentes suggèrent que l'ovulation de la femme est perceptible à travers des signaux ténus, comme une modification vocale ou vestimentaire – avec des vêtements plus sexys à l'approche de l'ovulation (Bryant & Haselton 2009 ; Haselton *et al.*, 2007 ; Higgins & Saxman 1989). D'autre part, toutes les femelles primates ne produisent pas de signaux visuels voyants à l'approche de l'oestrus, tandis que la période de réceptivité sexuelle s'étend bien au-delà de la période fertile chez de nombreux primates anthropoïdes (van Schaik *et al.*, 2000). Ainsi, une caractéristique de la sexualité des primates anthropoïdes est son affranchissement relatif des variations hormonales par comparaison aux autres mammifères (Dixson

1998). L'oestrus « caché » et la réceptivité sexuelle permanente ne représentent donc pas nécessairement une spécificité de la sexualité humaine (Burt 1992; Dixson 1998; Pawlowski 1999).

La ménopause, caractérisée par une longue survie postreproductive chez les femmes, a également longtemps été considérée comme une particularité de la physiologie reproductive humaine par les anthropologues (Peccei 1995; Shanley & Kirkwood 2001), qui suscite un vif intérêt dans le milieu biomédical. L'accumulation d'études récentes chez de nombreuses espèces suggère en réalité que la survie postreproductive est fréquente chez les mammifères. Ainsi, une étude comparative incluant quarante-deux espèces de huit ordres de mammifères a recensé des indications de survie postreproductive chez trente-cinq (83 %) espèces (Cohen 2004). La durée de la période postreproductive peut représenter 25 % de la durée de vie chez certains cétacés femelles (Cohen 2004; Foote 2008; Ward *et al.*, 2009). La différence entre durée de vie reproductive et durée de vie pourrait refléter l'indépendance du rythme de la sénescence des fonctions germinales et somatiques (Cohen 2004). Toutefois, chez la plupart des espèces, et notamment chez les primates non-humains, la période postreproductive est incomparablement plus courte que chez la femme (Cohen 2004). Ainsi, si la ménopause n'est pas un phénomène proprement humain, l'arrêt de la reproduction semble particulièrement prématuré chez la femme, ou bien la survie postreproductive est particulièrement longue (Cohen 2004). Cette spécificité humaine pourrait avoir évolué dans le contexte de la structure nucléaire familiale des sociétés humaines traditionnelles, impliquant à la fois compétition et coopération entre femmes d'un même foyer. Tout d'abord, la compétition entre femmes de générations différentes, notamment entre belles-mères et belles-filles, pourrait avoir favorisé la cessation de la reproduction des femmes plus âgées lors de l'arrivée à maturité sexuelle de la génération suivante (Cant & Johnstone 2008; Cant *et al.*, 2009; Lahdenperä *et al.*, 2012). Ensuite, la survie post-reproductive prolongée des femmes pourrait être une conséquence évolutive de leur contribution aux soins des petits-enfants. En effet, la présence d'une grand-mère maternelle, et dans une moindre mesure, celle d'une grand-mère paternelle, augmente la survie des petits-enfants dans certaines sociétés humaines (Lahdenperä *et al.*, 2004). Enfin, puisque de nombreux gènes influençant la durée de vie s'expriment probablement chez les deux sexes, la longue vie reproductive des hommes dans les populations polygames, ou même monogames dès lors que des remariages sont possibles, constituent également une pression de sélection tendant à augmenter

la durée de vie des femmes au-delà de leur période de reproduction (Tuljapurkar *et al.*, 2007).

2.2.2. Cibles et contraintes des choix de partenaires

À l'image des primates non-humains, l'investissement parental est important chez l'homme (Geary & Flinn 2001), et la prévalence des soins paternels contribue à favoriser l'évolution d'un choix de partenaire mutuel. Parmi les principaux critères de choix des deux sexes, âge et statut socioéconomique jouent un rôle déterminant, et leurs effets sont sans doute liés. Le statut social semble être particulièrement important sur les choix des femmes (Buss 1983), mais cette tendance est difficile à discriminer de l'effet de l'âge, puisque le statut social tend à augmenter avec l'âge. Ceci contribue peut-être à expliquer pourquoi les femmes s'accouplent avec des partenaires plus âgés dans la quasi-totalité des sociétés humaines. Une autre partie de l'explication tient sans doute au fait que les hommes recherchent probablement des femmes fertiles. Or, la fertilité féminine diminue rapidement après le pic de fertilité, situé autour de 25-30 ans. Les différences de préférences entre sexes sont toutefois plus quantitatives que qualitatives. Par ailleurs, en dehors de l'âge et du statut socioéconomique, de nombreux autres critères entrent en jeu lors du choix, parmi lesquels les traits de personnalité (Figueroa *et al.*, 2006), d'innombrables traits morphologiques (Weeden & Sabini 2005) (comme la taille, le poids, la forme du visage ou de la silhouette, etc.) et physiques (comme la voix, l'odeur, la couleur des yeux ou de la peau, etc.). De telles préférences ne sont pas toujours conscientes, et semblent pouvoir, comme chez les animaux, refléter l'état de santé des partenaires potentiels (Weeden & Sabini 2005). Les critères de choix peuvent également être relatifs, à savoir dépendre des caractéristiques de celui qui choisit (voir section 1.3.6.) favorisant l'homogamie, l'hétérogamie, ou se combinant en une interaction plus complexe, selon le trait considéré. C'est par exemple le cas de la taille corporelle (Courtiol *et al.*, 2010) qui, outre une tendance à l'homogamie, fait intervenir des effets de seuils liés au sexe considéré (par exemple, les femmes s'accouplent généralement avec un partenaire plus grand qu'elles). Vu le nombre de facteurs à l'œuvre, comprendre comment ces préférences s'expriment, se combinent, changent au cours de la vie d'un individu, mais aussi d'un individu à l'autre, est une question particulièrement complexe qui alimentera sans doute longtemps les recherches.

Les facteurs sociaux et culturels affectent non seulement la cible des choix de partenaires, mais aussi leur liberté. En effet, les sociétés humaines sont caractérisées par une forte influence de la famille sur les choix de partenaires. Les mariages « arrangés » entre familles visent généralement à favoriser l'accumulation de ressources au sein d'une lignée, et se retrouvent dans de nombreuses sociétés humaines (Westermarck 1903). Ces stratégies d'accumulation des ressources peuvent ainsi conduire à des choix suboptimaux sur le plan biologique; on y a par exemple attribué l'extinction de la dynastie des Habsbourg en Espagne (Alvarez *et al.*, 2009).

2.2.3. La diversité des systèmes de reproduction chez l'Homme

Les contraintes culturelles sur la formation des couples, combinées à la diversité écologique, démographique, et sociale des sociétés humaines, sont sans doute à l'origine de la diversité sans précédent des systèmes sociaux et de reproduction observée chez l'homme, par comparaison aux autres espèces animales. On trouve ainsi de nombreuses sociétés humaines monogames et polygynes et, plus rarement, des sociétés polyandres et polygynandres (un terme en principe peu employé pour les sociétés humaines). Les sociétés polygynes représentent ainsi 75 % des 565 sociétés humaines répertoriées par une étude classique (Murdock 1957), bien que la proportion d'hommes polygynes n'atteint pas 20 % dans la moitié de ces sociétés. Les sociétés polyandres où une femme est mariée à une fratrie sont notamment décrites au Tibet et au Népal, et un tel système de mariages pourrait avoir le même but que la primogéniture, à savoir éviter de diviser les possessions lors de leur transmission intergénérationnelle (Hrdy & Judge 1993; Levine 1988). De nombreuses sociétés amazoniennes sont polygynandres (bien que chaque femme soit mariée à un seul homme) du fait d'une croyance culturelle dans une paternité « divisible » (Beckerman & Valentine 2002), qui suggère que le sperme de plusieurs hommes est nécessaire à la croissance fœtale. Cette pratique semble présenter des bénéfices pour les deux sexes (Walker *et al.*, 2010). Tandis que les femmes bénéficient de l'aide de plusieurs hommes pour élever l'enfant ainsi conçu, notamment à travers des offrandes alimentaires, les hommes – tout au moins certains – semblent pouvoir augmenter leur succès reproducteur en multipliant les partenaires.

Finalement, certains traits morphologiques peuvent donner des indications sur l'histoire évolutive d'une espèce. Dans le monde animal, les espèces poly-

gynes tendent à présenter un dimorphisme de taille corporelle plus intense que les espèces monogames (Andersson 1994 ; Clutton-Brock & Harvey 1977) tandis que les espèces polyandres ou polygynandres tendent à présenter des testicules de taille importante relativement à la taille corporelle, en relation avec la compétition spermatique. La comparaison des traits humains avec d'autres espèces animales, et notamment d'autres primates, suggère que l'histoire évolutive de l'Homme moderne s'est tracée dans des systèmes de reproduction modérément polygynes (Ford & Beach 1951 ; Harcourt *et al.*, 1981). Notons que la différence de taille relative entre hommes et femmes varie peu entre les différentes sociétés humaines (Gray & Wolfe 1980). Ceci suggère que les régimes de reproduction changent plus rapidement dans l'histoire des sociétés que le temps nécessaire pour que le dimorphisme de taille enregistre ces effets (Rogers & Mukherjee 1992). Alternativement, il est possible que la variation des systèmes de reproduction soit plus apparente (à savoir sociale) qu'effective (à savoir génétique). Ces hypothèses ne sont pas mutuellement exclusives, mais nous pouvons noter en faveur de la seconde que même dans les sociétés où la monogamie est socialement imposée, un certain degré de polygynie peut être effectif, au travers des remariages (polygamie séquentielle : Courtiol *et al.*, 2012) et, dans une moindre mesure, des copulations hors-couple (Anderson 2006).

On peut conclure en rappelant que l'étude des différences biologiques entre sexes dans l'espèce humaine a suscité, et suscite toujours, de vives polémiques de la part des partisans du mouvement féministe, qui y voient le risque d'une justification biologique aux inégalités sexuelles dans les sociétés humaines contemporaines. C'est particulièrement vrai lorsqu'il s'agit de l'étude des (potentielles) différences cognitives entre les sexes. On peut cependant noter à ce sujet que si les évolutionnistes cherchent en effet une explication à une observation biologique – ici, l'évolution de différences entre les sexes –, ils ne cherchent jamais à justifier d'éventuelles normes sociales qui pourraient en découler. De façon analogue, un criminologue qui cherche à expliquer un crime ne cherche en aucun cas à le justifier, bien au contraire.

III. Les liens entre sélection sexuelle et sciences de la santé

Cette dernière section a pour vocation de présenter les convergences entre les intérêts des spécialistes de la sélection sexuelle et de la santé, à travers quelques exemples. Le traitement approfondi de chacun de ces exemples mériterait bien un chapitre entier, donc nous nous contenterons ici de souligner les concepts clés.

3.1. L'importance de la santé en sélection sexuelle

Les parasites ont une importance toute particulière pour les spécialistes de la sélection sexuelle depuis les années 80, du fait d'une hypothèse désormais classique (Hamilton & Zuk 1982). Cette hypothèse propose que les femelles choisissent les mâles aux ornements colorés parce que ces ornements indiquent leur capacité à résister aux parasites et agents pathogènes. Ainsi, les femelles, qui ne peuvent pas faire subir un examen médical à leurs partenaires potentiels, pourraient simplement utiliser les ornements comme des « révélateurs » de leur santé et condition physique. Les mâles les plus ornementés, s'ils sont choisis, transmettront moins de parasites à leurs partenaires (bénéfices directs) et pourront transmettre une bonne compétence immunitaire à leur descendance (bénéfices indirects pour les femelles). Dans leur étude originale, Hamilton & Zuk ont trouvé une association significative entre la prévalence de parasites sanguins et la coloration du plumage chez les oiseaux du continent Nord-Américain. Plus récemment, des études montrant un lien entre expression des ornements et possession de certains allèles au niveau du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (Ditchkoff *et al.*, 2001 ; Huchard *et al.*, 2010 ; von Schantz *et al.*, 1996) ont procuré un support expérimental additionnel à l'hypothèse d'Hamilton & Zuk. Chez l'homme, les critères de choix, notamment liés au jugement de l'attractivité faciale, sont altérés chez les individus qui ont été récemment exposés à des indices de présence d'une maladie contagieuse (via la projection d'images d'individus malades avant les mesures de préférences). Ceux-ci deviennent plus sensibles à la symétrie et à la masculinité des visages du sexe opposé, deux traits supposés refléter l'état de santé (Little *et al.*, 2011). Alors que l'hypothèse d'Hamilton suppose que la nature des coûts liés à la production et au maintien des signaux sexuels est largement énergétique, une variante propose que ces coûts

sont de nature endocrinologique (Folstad & Karter 1992). Du fait des effets immunosuppresseurs de la testostérone, les mâles dotés de niveaux élevés de testostérone – signalant un fort investissement dans la reproduction – sont handicapés pour maintenir une fonction immunitaire performante. Il s'agit là d'une piste fructueuse pour intégrer santé et reproduction, puisque des études expérimentales ont par la suite confirmé ce compromis entre investissement dans l'immunité et dans la reproduction, qui paraît particulièrement marqué lorsque les ressources énergétiques sont limitées (French *et al.*, 2007). En bilan, l'hypothèse d'Hamilton & Zuk a inspiré un véritable tournant en sélection sexuelle, puisque l'immunologie et l'immunogénétique occupent encore un rôle central dans la discipline aujourd'hui (Milinski 2001).

Un second centre d'intérêt majeur relatif à la santé pour les spécialistes de la sélection sexuelle tourne autour de l'évolution des maladies sexuellement transmissibles (MSTs). Les MSTs sont ubiquistes dans les sociétés animales et peuvent avoir des conséquences dévastatrices sur la dynamique démographique des populations sauvages en causant des stérilités et des infections à vie (Lockhart *et al.*, 1996; Thrall *et al.*, 2000). Ainsi l'épidémie de HIV-1, qui se transmet essentiellement sexuellement, s'est propagée plus rapidement à une échelle globale dans les populations humaines que les autres maladies zoonotiques (acquises par l'Homme à partir d'une origine animale) à transmission non-sexuelle. Une première question consiste à comprendre le rôle des MSTs dans l'évolution du système de reproduction et des stratégies reproductives (Kokko *et al.*, 2002; Thrall *et al.*, 2000). Parce que le nombre de maladies sexuellement transmissibles répertoriées chez l'Homme excède largement le répertoire décrit pour les autres espèces (il faut cependant noter que nos connaissances des maladies animales sont lacunaires) (Nunn & Altizer 2006), une hypothèse quelque peu provocatrice propose que les MSTs ont favorisé l'évolution et le maintien de la monogamie dans certaines sociétés humaines (Immerman 1986; Mackey & Immerman 2001). Cette hypothèse est cependant loin d'être consensuelle (Marlowe 2000). Quoi qu'il en soit, la pression évolutive exercée par les maladies sexuellement infectieuses a probablement contribué à façonner la sexualité humaine en influençant la fréquence des rapports, le nombre et le choix des partenaires sexuels, ou encore en favorisant l'émergence de comportements d'hygiène autour de l'acte sexuel, qui sont abondants et variés dans les sociétés humaines (Gerbert *et al.*, 1991). En revanche, des pratiques parallèles se sont avérées difficiles à mettre en évidence chez les animaux, y compris les primates

non-humains (Luong & Kaya 2005; Nunn 2003; Nunn & Altizer 2006a; Webberley *et al.*, 2002).

3.2. L'importance de la sélection sexuelle pour les spécialistes de la santé

L'approche évolutive des liens entre santé et comportements sexuels peut aussi avoir des implications intéressantes en sciences de la santé, comme le suggèrent les quelques exemples ci-dessous. Pour reprendre le thème des maladies sexuellement transmissibles (MSTs), les évolutionnistes peuvent aider les épidémiologistes et les spécialistes des maladies vénériennes à prédire l'évolution de la dynamique épidémique d'une MST émergente en analysant le rôle du système de reproduction d'une société dans l'évolution de la virulence des MSTs. En effet, la fréquence faible et peu prévisible des contacts sexuels entre individus hôtes, par comparaison à des contacts cutanés ou une transmission aérienne, a façonné l'épidémiologie des MSTs en favorisant l'émergence d'infections chroniques qui peuvent résister dans leurs hôtes des mois, voire des années (Antonovics *et al.*, 2011) et constituent un facteur de risque pour le développement ultérieur de cancers (Ewald 2009). Les MSTs peuvent ainsi subsister à l'état endémique dans des populations à faible densité ou des groupes de faible taille, comme ceux des chasseurs-cueilleurs du Néolithique, ce qui ne représenterait pas une alternative viable pour des maladies caractérisées par une transmission rapide et une dynamique épidémique, comme la rougeole ou la grippe (Diamond 1997). D'autre part, il est difficile de générer des prédictions réalistes de la dynamique épidémique d'une MST sans prendre en compte les déterminants sociaux et comportementaux de la propagation épidémique (Nahmias & Nahmias 2011). Certains individus («superspreaders») jouent un rôle disproportionné dans la propagation d'une MST, par exemple lorsque le nombre de leurs partenaires sexuels excède largement celui de la moyenne de la population (Aral 2010; Aral & Leichter 2010). Alors que les modèles épidémiques traditionnels font l'hypothèse simplificatrice d'une structure homogène des contacts sexuels (ou des contacts responsables d'événements de transmission plus généralement) dans la population cible, une telle hétérogénéité peut altérer profondément la dynamique épidémique (Diekmann *et al.*, 1998; Meyers *et al.*, 2003; Meyers *et al.*, 2006). La sélection sexuelle propose un cadre théorique rigoureux pour analyser la variance de succès reproducteur entre individus, ainsi que les déterminants

écologiques et sociaux de cette variance à l'échelle évolutive. La prise en compte d'une telle variance dans les modèles épidémiologiques permettra de faire des prévisions réalistes quant à la dynamique des MSTs, mais aussi de gérer ou prévenir l'épidémie (Nahmias & Nahmias 2011), par exemple en concentrant les efforts de traitement ou de vaccination sur ces individus-clés.

La sélection sexuelle peut également ouvrir des perspectives en médecine de la reproduction. La découverte de la généralité des mécanismes de choix d'accouplement favorisant les couples génétiquement « compatibles » dans le règne animal, y compris chez l'Homme, représente un résultat important en biologie évolutive ces deux dernières décennies. Chez les vertébrés, les études récentes suggèrent que la définition de la compatibilité génétique est relative, variant entre espèces et populations (Milinski 2006; Setchell & Huchard 2010). Ainsi, chez les populations à faible variabilité génétique, la compatibilité génétique correspond à une dissimilarité génétique au niveau de gènes immunitaires (le Complexe Majeur d'Histocompatibilité) qui peut refléter une dissimilarité génomique plus globale, et dont la fonction évolutive vise à diminuer le risque de consanguinité. En revanche, chez d'autres populations, les choix d'accouplements visent à minimiser la similarité, de façon à obtenir une diversité génétique non pas maximale mais optimale chez les descendants. De tels mécanismes ont été observés chez l'Homme (Chaix *et al.*, 2008; Laurent & Chaix 2012) et la connaissance de tels phénomènes peut contribuer à mieux cerner les causes de stérilité. Ainsi, des études ont montré une incidence plus élevée d'avortements et d'infertilité au sein des couples génétiquement similaires au niveau du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (Ober 1998; Ober 1999; Ober *et al.*, 1993; Ober *et al.*, 1997); une dissimilarité excessive pourrait ainsi également représenter un facteur de risque. Parce que les théories évolutives prédisent une compétence immunitaire diminuée pour les descendants de couples génétiquement peu compatibles, il pourrait être intéressant d'étudier si la procréation médicalement assistée au sein d'un couple dont les deux parents sont fertiles (car ce profil semble refléter une incompatibilité génétique parentale qui n'est qu'une cause de stérilité parmi d'autres) représente un facteur de risque sanitaire pour l'enfant.

Les développements récents dans l'étude de la sélection sexuelle peuvent également présenter des implications significatives pour les sexologues et les psychologues. Certaines transitions récentes de notre mode de vie pourraient altérer profondément les patrons de sélection sexuelle traditionnels chez l'Homme. Ainsi, la prise de contraceptif semble modifier les préférences sexuelles (Alvergne

& Lummaa 2009). On peut également suspecter que la généralisation des pratiques de chirurgie esthétique modifie les choix de partenaires en manipulant artificiellement les signaux phénotypiques émis par l'un des partenaires (Singh 2007). Plus généralement, les évolutions récentes des sociétés occidentales impliquent des changements profonds des mécanismes et de l'intensité de la sélection sexuelle dans notre espèce, par comparaison avec les conditions qui ont vu s'effectuer la majeure partie de l'évolution des humains. Il est ainsi probable que le pool de partenaires potentiels ait augmenté, conséquence de plusieurs facteurs. Tout d'abord, les individus jouissent d'une plus grande liberté sociale à choisir leur partenaire parce que les mariages arrangés sont devenus plus rares. Ensuite, l'évolution des transports et l'accroissement de la mobilité géographique des individus ont aussi contribué à élargir les horizons. Par exemple, aux Pays-Bas, la distance moyenne entre les lieux de naissance de deux conjoints était inférieure à 5 km, c'est-à-dire une heure de marche, pour près de 40 % des couples au XIX^e siècle (Ekamper *et al.*, 2011). Les mêmes valeurs sont également reportées pour d'autres populations comme l'Angleterre avec une moyenne inférieure à dix miles pour le XIX^e siècle dans l'Oxfordshire (Metz 2008), alors que désormais dans cette région la distance moyenne des lieux de naissance de deux conjoints est supérieure à cinquante miles. Cette distance dépasse même aujourd'hui plusieurs centaines de kilomètres aux États-Unis (Metz 2008), favorisant la formation de couples entre individus de cultures très différentes. Ceci influence l'évolution culturelle, mais a aussi des répercussions sur la biologie des individus via le mélange de gènes aux histoires évolutives parfois très différentes. Enfin, la taille maximale des cercles sociaux a augmenté dans les sociétés urbaines par comparaison aux sociétés rurales d'autrefois, qui comptaient rarement plus d'une centaine d'individus. Au sein de tels cercles, le nombre de partenaires potentiels de sexe opposé était assez limité une fois pris en compte le fait que les individus évitent de s'apparier avec les membres de leur famille ou avec des partenaires d'une autre classe d'âge. Cependant, les modes de vies citadins contemporains favorisent aussi l'isolement des individus qui peuvent engendrer des difficultés à trouver un partenaire. Si cette tendance est sans doute partiellement compensée par la généralisation des rencontres assistées par les « réseaux sociaux » sur Internet, les critères de choix diffèrent probablement lors d'un face-à-face direct et lorsqu'ils ont lieu sur un forum virtuel où les partenaires sont privés de toute information sensorielle sur le phénotype de leur partenaire potentiel. La connaissance de l'environnement évolutif de l'homme peut aider à identifier les

circonstances génératrices d'anxiété dans les sociétés contemporaines. Il est probable que les bouleversements récents de nos préférences sexuelles et de nos choix de partenaires peuvent influencer de façon profonde l'équilibre des couples et la psychologie des individus. Ainsi, un individu entouré d'individus très attractifs pourrait devenir plus exigeant lors de ses choix de partenaires. Dans les sociétés contemporaines, l'omniprésence des médias qui délivrent une profusion de stimuli biaisés en termes d'attractivité (à savoir situés largement au-delà de la moyenne de la population), pourrait donc contribuer à affecter les préférences sexuelles. Un tel phénomène pourrait induire une diminution de la fréquence des appariements, ou un écart plus important entre les caractéristiques de son partenaire idéal et réel. Ces deux situations pourraient entraîner des conséquences psychologiques négatives sur une proportion potentiellement importante de la population.

Conclusion

En résumé, la sélection sexuelle est la force évolutive générée par l'accès différentiel des individus aux gamètes du sexe opposé (et donc aux partenaires sexuels). Si un trait héritable confère un avantage à l'individu qui le porte dans la compétition pour l'accès aux partenaires de l'autre sexe, soit parce qu'il lui permet de dominer les concurrents, soit parce qu'il est préféré par les partenaires convoités, ce trait va augmenter en fréquence au cours des générations (tant que l'avantage perdure et que le trait reste héritable). Ceci s'applique à tous les organismes sexués, y compris notre espèce, pour qui la sélection sexuelle a contribué à façonner nos capacités cognitives, notre apparence, nos systèmes de mariage, nos goûts pour l'esthétique et donc notre culture. Il est difficile d'estimer l'étendue de l'influence de la sélection sexuelle dans l'évolution des sociétés humaines. Certains scientifiques proposent des théories plausibles selon lesquelles certains traits propres à l'Homme, comme la complexité de nos langages (Miller 2000) ou le fonctionnement politique de nos sociétés (Betzig 1986) seraient, en grande partie, le fruit de la sélection sexuelle. Pour des médecins, comprendre les principes de base de la sélection sexuelle est important car cette force évolutive a contribué à façonner notre physiologie, y compris notre système immunitaire, et notre psychologie, ainsi que la structure de nos interactions sociales et par consé-

quent les opportunités de transmission des maladies infectieuses. Par ailleurs, dans un contexte où les écarts de longévité entre individus diminuent du fait des progrès de la médecine mais où une fraction non négligeable de la population ne se reproduit pas, la sélection sexuelle pourrait devenir la principale pression de sélection responsable de notre évolution future.

Références

- Alvarez, G., Ceballos, F.C., Quinteiro, C. 2009.** The role of inbreeding in the extinction of a european royal dynasty. *PloS One* 4: e5174.
- Alvergne, A., Lummaa, V. 2009.** Does the contraceptive pill alter mate choice in humans? *Trends in Ecology & Evolution* 25: 171-179.
- Anderson, K.G. 2006.** How well does paternity confidence match actual paternity? Evidence from worldwide nonpaternity rates. *Current Anthropology* 48: 511-518.
- Andersson, M. 1994.** *Sexual selection*, Princeton University Press.
- Antonovics, J., Boots, M., Abbate, J., Baker, C., McFrederick, Q., Panjetti, V. 2011.** Biology and evolution of sexual transmission. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1230: 12-24.
- Aral, S.O. 2010.** Partner concurrency and the STD/HIV epidemic. *Current Infectious Disease and Reports* 12: 134-139.
- Aral, S.O., Leichliter, J.S. 2010.** Non-monogamy: risk factor for STI transmission and acquisition and determinant of STI spread in populations. *Sexually Transmitted Infections* 86: iii29-iii36.
- Arnqvist, G., Rowe, L. 2005.** *Sexual Conflict*, Princeton University Press.
- Bateman, A.J. 1948.** Intra-sexual selection in *Drosophila*. *Heredity* 2: 349-368.
- Beckerman, S., Valentine, P. 2002.** *Cultures of Multiple Fathers. The theory and practice of partible paternity in Lowland South America*. Gainesville, Floride, University Press of Florida.
- Betzig, L.L. 1986.** *Despotism and differential reproduction: a Darwinian view of history*, New York, Aldine.
- Birkhead, T.R. 2000.** *Promiscuity: an evolutionary history of sperm competition and sexual conflict*. Harvard, Harvard University Press.

- Burt, A. 1992.** « Concealed ovulation » and sexual signals in primates. *Folia Primatologica* 58: 1-6.
- Caillaud, D., Levrero, F., Gatti, S., Menard, N., Raymond, M. 2007.** Influence of male morphology on male mating status and behavior during interunit encounters in western lowland gorillas. *American Journal of Physical Anthropology* 135: 379-388.
- Cant, M.A., Johnstone, R.A. 2008.** Reproductive conflict and the separation of reproductive generations in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States* 105: 5332-5336.
- Cant, M.A., Johnstone, R.A., Russell, A.F. 2009.** Reproductive skew and the evolution of menopause, in: Hager, R., Jones, C.B. (éds), *Reproductive skew in vertebrates: proximale and ultimate causes*, Cambridge, Cambridge University Press, pp. 24-50.
- Chaix, R., Cao, C., Donnelly, P. 2008.** Is mate choice in humans MHC-Dependent? *PloS Genetics* 4: 1-5.
- Chapman, T., Liddle, L.F., Kalb, J.M., Wolfner, M.F., Partridge, L. 1995.** Cost of mating in *Drosophila melanogaster* females is mediated by male accessory gland products. *Nature* 373: 241-244.
- Clutton-Brock, T. 2007.** Sexual selection in males and females. *Science* 318: 1882-1885.
- Clutton-Brock, T. 2009.** Sexual selection in females *Animal Behaviour* 77: 3-11.
- Clutton-Brock, T., Harvey, P.H. 1977.** Primate ecology and social organization. *Journal of Zoology of London* 183: 1-39.
- Clutton-Brock, T.H., Albon, S.D., Gibson, R.M., Guinness, F.E. 1979.** The logical stag: adaptive aspects of fighting in red deer (*Cervus elaphus* L.). *Animal Behaviour* 27: 211-225.
- Cohen, A.A. 2004.** Female post-reproductive lifespan: a general mammalian trait. *Biological Reviews* 79: 733-750.
- Cotton, S., Fowler, K., Pomiankowski, A. 2004.** Condition dependence of sexual ornament size and variation in the stalk-eyed fly *Cyrtodiopsis dalmanni* (Diptera: Diopsidae). *Evolution* 58: 1038-1046.
- Courtiol, A., Pettay, J.E., Jokela, M., Rotkirch, A., Lummaa, V. 2012.** Natural and sexual selection in a monogamous historical human population. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States* 109: 8044-8049.
- Courtiol, A., Raymond, M., Godelle, B., Ferdy, J.B. 2010.** Mate choice and human nature: homogamy as a unified framework for understanding mating preferences. *Evolution* 64: 2189-2203.

- Danchin, E., Giraldeau, L.A., Cézilly, F. 2005.** *Écologie comportementale: cours et questions de réflexion*: Dunod.
- Darwin, C. 1871.** *The descent of man and selection in relation to sex*. London : Murray, J.
- Darwin, C. 1882.** Preliminary notice. *Proceedings of the Royal Society of London* 25 : 367-369.
- Diamond, J. 1997.** *De l'inégalité parmi les sociétés*, Gallimard.
- Ditchkoff, S.S., Lochmiller, R.L., Masters, R.E., Hooper, S.R., Van Den Bussche, R.A. 2001.** Major histocompatibility complex-associated variation in secondary sexual traits of white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*): Evidence for good-genes advertisement. *Evolution* 55 : 616-625.
- Dixson, A.F. 1998.** *Primate sexuality. Comparative studies of the Prosimians, Monkeys, Apes, and Human beings*. Oxford, Oxford University Press.
- Eberhard, W.G. 1996.** *Female control: sexual selection by cryptic female choice*. New Jersey, Princeton University Press.
- Edward, D.A., Chapman, T. 2011.** The evolution and significance of male mate choice. *Trends in Ecology & Evolution* 26 : 647-654.
- Ekamper, P., Poppel van, F.W.A., Mandemakers, K. 2011.** Widening horizons? The geography of the marriage market in nineteenth and early-twentieth century Netherlands, in: *Navigating time and space in population studies*, Springer, pp. 115-160.
- Ewald, P.W. 2009.** An evolutionary perspective on parasitism as a cause of cancer? *Advances in Parasitology* 68 : 21-43.
- Figueredo, A.J., Sefcek, J.A., Jones, D.N. 2006.** The ideal romantic partner personality. *Personality and individual differences* 41 : 431-441.
- Fisher, R.A. 1958.** Sexual Reproduction and Sexual Selection, in: *The genetical theory of natural selection-second revised version*, New York, Dover Publications, pp. 135-162.
- Folstad, I., Karter, A.J. 1992.** Parasites, bright males, and the immunocompetence handicap. *American Naturalist* 139 : 603-622.
- Ford, C.S., Beach, F.A. 1951.** *Patterns of Sexual Behavior*: Harper & Row.
- French, S.S., DeNardo, D.F., Moore, M.C. 2007.** Trade-offs between the reproductive and immune systems: facultative responses to resources or obligate responses to reproduction? *The American Naturalist* 170 : 79-89.
- Fuller, R.C., Houle, D., Travis, J. 2005.** Sensory bias as an explanation for the evolution of mate preferences. *The American Naturalist* 166 : 437-446.

- Gangestad, S.W., Thornhill, R., Garver, C.E. 2002.** Changes in women's sexual interests and their partners' mate-retention tactics across the menstrual cycle: evidence for shifting conflicts of interest. *Proceedings of the Royal Society of London B* 269: 975-982.
- Gauvreau, M. 2003.** *L'éducation des jeunes femmes à l'époque victorienne visait-elle à leur inculquer leur rôle d'épouse?* Le Passé Composé 5.
- Geary, D.C., Flinn, M.V., 2001.** Evolution of human parental behavior and the human family. *Parenting: Science and Practice* 1: 5-61.
- Gerbert, B., Sumser, J., Maguire, B.T. 1991.** The impact of who you know and where you live on opinions about AIDS and health care. *Social Science and Medicine* 32: 677-681.
- Gray, J.P., Wolfe, L.D. 1980.** Height and sexual dimorphism of stature among human societies. *American Journal of Physical Anthropology* 53: 441-456.
- Hamilton, W.D., Zuk, M. 1982.** Heritable true fitness and bright birds: a role for parasites? *Science* 218: 384-387.
- Harcourt, A.H., Harvey, P.H., Larson, S.G., Short, R.V. 1981.** Testis weight, body weight and breeding system in primates. *Nature* 293: 55-57.
- Hotzy, C., Arnqvist, G. 2009.** Sperm competition favors harmful males in seed beetles. *Current Biology* 19: 404-407.
- Hrdy, S.B. 1974.** Male-male competition and infanticide among the langurs (*Presbytis entellus*) of Abu, Rajasthan. *Folia primatologica* 22: 19-58.
- Hrdy, S.B. 1979.** Infanticide among animals: a review, classification, and examination of the implications for the reproductive strategies of females. *Ethology and Sociobiology* 1: 13-40.
- Hrdy, S.B., Judge, D.S. 1993.** Darwin and the puzzle of primogeniture: an essay on biases in parental investment after death. *Human Nature* 4: 1-45.
- Huchard, E., Raymond, M., Benavides, J., Marshall, H., Knapp, L.A., Cowlshaw, G. 2010.** A female signal reflects MHC genotype in a social primate. *BMC Evolutionary Biology* 10: 96.
- Jones, A.G., Rosenqvist, G., Berglund, A., Arnold, S.J., Avise, J.C. 2000.** The Bateman gradient and the cause of sexual selection in a sex-role-reversed pipefish. *Proceedings of the Royal Society of London B* 267: 677-680.
- Kappeler, P.M. 1990.** The evolution of sexual size dimorphism in prosimian primates. *American Journal of Primatology* 21: 201-214.

- Kappeler, P.M. 1991.** Patterns of sexual dimorphism in body weight among prosimian primates *Folia primatologica* 57: 132-146.
- Kappeler, P.M., van Schaik, C.P. 2002.** Evolution of primate social systems. *International Journal of Primatology* 23: 707-740.
- Kleiman, D.G., Malcolm, J.R. 1981.** The evolution of male parental investment in mammals, in: *Gubernick DJ, Klopfer PH, Parental care in mammals* (eds.), New York, Plenum, pp. 347-387.
- Kokko, H., Brooks, R., Jennions, M.D., Morley, J. 2003.** The evolution of mate choice and mating biases. *Proceedings of the Royal Society of London B* 270: 653-664.
- Kokko, H., Ranta, E., Ruxton, G., Lundberg, P. 2002.** Sexually transmitted diseases and the evolution of mating systems. *Evolution* 56: 1091-1100.
- Lahdenperä, M., Lummaa, V., Helle, S., Tremblay, M., Russell, A.F. 2004.** Fitness benefits of prolonged post-reproductive lifespan in women. *Nature* 428: 178-181.
- Lahdenperä, M., Gillespie, D., Lummaa, V., Russell, A.F. 2012.** Severe intergenerational reproductive conflict and evolution of menopause. *Ecology Letters* 15: 1283-1290.
- Laurent, R., Chaix, R. 2012.** MHC-dependent mate choice in humans: why genomic patterns from the HapMap European American dataset support the hypothesis. *BioEssays* 34: 267-271.
- Levine N., 1988.** *The Dynamics of Polyandry: Kinship, domesticity and population on the Tibetan border.* Chicago, University of Chicago Press.
- Little, A.C., DeBruine, L.M., Jones, B.C. 2011.** Exposure to visual cues of pathogen contagion changes preferences for masculinity and symmetry in opposite-sex faces. *Proceedings of the Royal Society B* 278: 2032-2039.
- Maklakov, A.A., Arnqvist, G. 2009.** Testing for direct and indirect effects of mate choice by manipulating female choosiness. *Current Biology* 19: 1903-1906.
- Marlowe, F. 2000.** Paternal investment and the human mating system. *Behavioural Processes* 51: 45-61.
- Maynard-Smith, J., Price, G.R. 1973.** The logic of animal conflict. *Nature* 246: 15-18.
- Mays, H., Hill, G.E. 2004.** Choosing mates: good genes versus genes that are a good fit. *Trends in Ecology and Evolution* 19: 554-559.
- Metz, D. 2008.** The limits to travel: how far will you go? *Transport Reviews: A Transnational Transdisciplinary Journal* 30: 271-273.

- Miller, G. 2000.** *Themating minds: how sexual choice shaped the evolution of human nature*, London, Heineman.
- Milinski, M. 2001.** Bill Hamilton, sexual selection and parasites. *Behavioral Ecology* 12: 264-266.
- Milinski, M. 2006.** The major histocompatibility complex, sexual selection, and mate choice. *Annual Review of Ecology Evolution and Systematics* 37: 159-186.
- Mitani, J.C., Gros-Louis, J., Richards, A.F. 1996.** Sexual dimorphism, the operational sex-ratio, and the intensity of male competition in polygynous primates. *The American Naturalist* 147: 966-980.
- Muniz, L., Perry, S., Manson, J.H., Gilkenson, H., Gros-Louis, J., Vigilant, L. 2006.** Father-daughter inbreeding avoidance in a wild primate population. *Current Biology* 16: 156-157.
- Murdock, G.P. 1957.** World Ethnographic Sample. *American Anthropologist* 59: 664-687.
- Nahmias, S.B., Nahmias, D. 2011.** Society, sex, and STIs: human behavior and the evolution of sexually transmitted diseases and their agents. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1230: 59-73.
- Norris, K. 1993.** Heritable Variation in a Plumage Indicator of Viability in Male Great Tits *Parus major*. *Nature* 362: 537-539.
- Nunn, C.L., Altizer, S. 2006.** *Infectious diseases in primates: behaviour, ecology and evolution*. Oxford, Oxford University Press.
- Paul, A. 2002.** Sexual selection and mate choice. *International Journal of Primatology* 23: 877-904.
- Pawlowski, B. 1999.** Loss of oestrus and concealed ovulation in human evolution. *Current Anthropology* 40: 257-277.
- Peccei, J.S. 1995.** A hypothesis for the origin and evolution of menopause. *Maturitas* 21: 83-89.
- Piertney, S.B., Oliver, M.K. 2006.** The evolutionary ecology of the major histocompatibility complex. *Heredity* 96: 7-21.
- Pizzari, T., Birkhead, T.R. 2000.** Female feral fowl eject sperm of subdominant males. *Nature* 405: 787-789.
- Roberts, S.C., Gosling, L.M. 2003.** Genetic similarity and quality interact in mate choice decisions by female mice. *Nature Genetics* 35: 103-106.

Rodd, F.H., Hughes, K.A., Grether, G.F., Baril, C.T. 2002. A possible non-sexual origin of mate preference: are male guppies mimicking fruit? *Proceedings of the Royal Society of London B* 269: 475-481.

Rogers, A.R., Mukherjee, A. 1992. Quantitative genetics of sexual dimorphism in human body size. *Evolution* 46: 226-234.

Setchell, J.M., Huchard, E. 2010. The hidden benefits of sex: Evidence for MHC-associated mate choice in primate societies. *BioEssays* 32: 940-948.

Setchell, J.M., Kappeler, P.M., 2003. Selection in relation to the sex in primates. *Advances in the study of behaviour* 33: 87-176.

Shanley, D.P., Kirkwood, T.B.L., 2001. Evolution of the human menopause. *Bioessays* 23: 282-287.

Shuker, D.M. 2010. Sexual selection: endless forms or tangled bank? *Animal Behaviour* 79: e11-e17.

Singh, D. 2007. Beauty is in the eye of the plastic surgeon: waist-hip ratio (WHR) and women's attractiveness. *Personality and Individual Differences* 43: 329-340.

Smuts, B.B. 1985. *Sex and friendship in baboons*. New York; Aldine.

Stalhandske, P. 2001. Nuptial gift in the spider *Pisaura mirabilis* maintained by sexual selection. *Behavioral Ecology* 12: 691-697.

Stockley, P. 2004. Sperm competition in mammals. *Human Fertility* 7: 91-97.

Székely, T., Webb, J.N., Cuthill, I.C. 2000. Mating patterns, sexual selection and parental care: an integrative approach, in Apollonio, M., Festa-Bianchet, M., Mainardi, D. (éds), *Vertebrate Mating Systems*. London, World Science Press, pp. 194-223.

Thrall, P.H., Antonovics, J., Dobson, A.P. 2000. Sexually transmitted diseases in polygynous mating systems: prevalence and impact on reproductive success. *Proceedings of the Royal Society of London B* 267: 1555-1563.

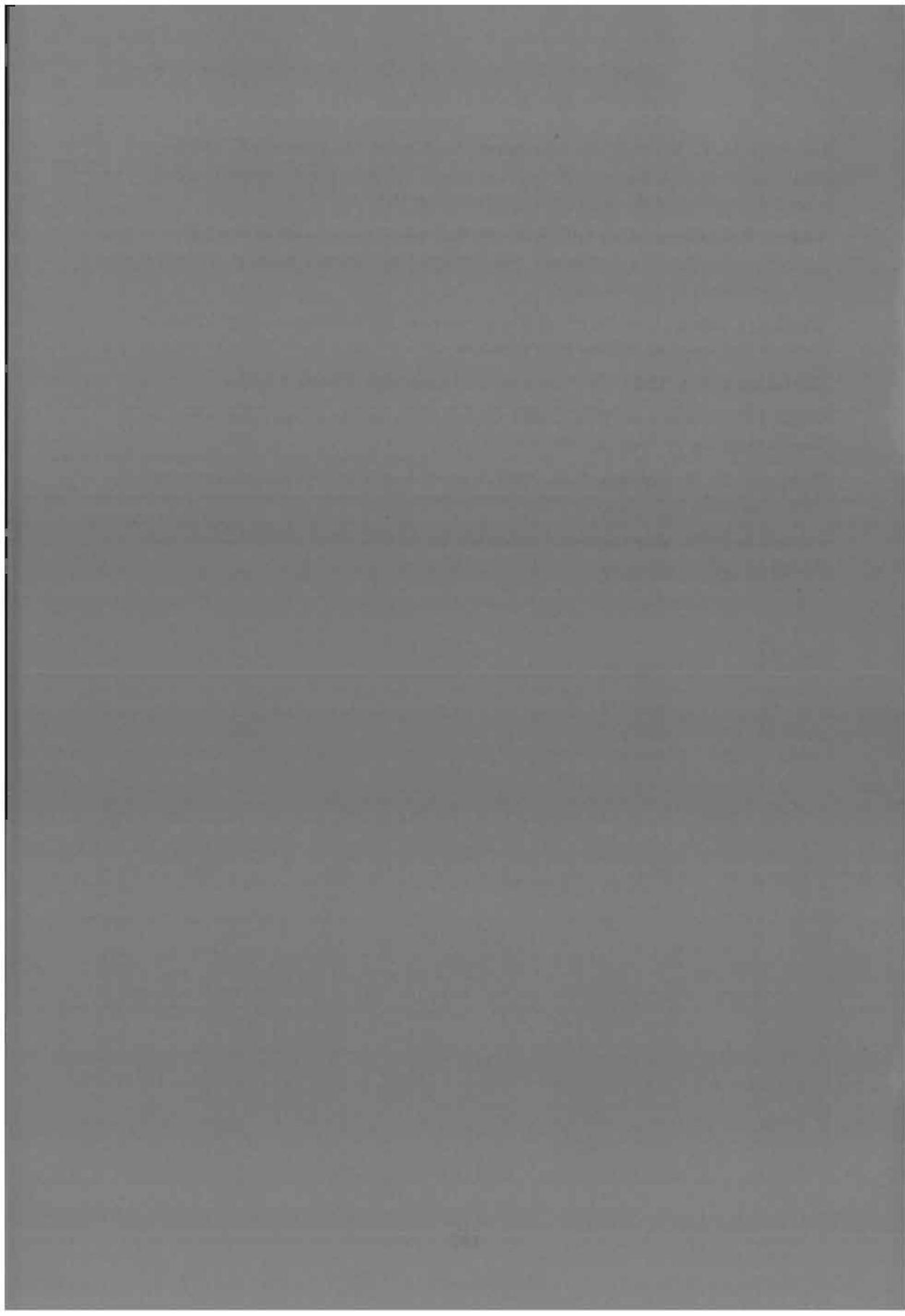
Tregenza, T., Wedell, N. 2002. Polyandrous females avoid costs of inbreeding. *Nature* 415: 71-73.

Trivers, R.L. 1972. Parental investment and sexual selection, in Campbell P (éds), *Sexual selection and the descent of man*, London, Heinemann, pp. 136-179.

Tuljapurkar, S.D., Puleston, C.O., Gurven, M.D. 2007. Why men matter: mating patterns drive evolution of human lifespan. *PloS One* 2: e785.

van Schaik, C.P., Hodges, J.K., Nunn, C.L. 2000. Paternity confusion and the ovarian cycles of female primates, in van Schaik, C.P., Janson, C.H. (éds), *Infanticide by Males and Its Implications*. Cambridge, Cambridge University Press, pp. 361-387.

- von Schantz, T., Wittzell, H., Göransson, G., Grahn, M., Persson, K. 1996.** MHC genotype and male ornamentation: genetic evidence for the Hamilton-Zuk model. *Proceedings of the Royal Society of London B* 263: 265-271.
- Walker, R.S., Flinn, M.V., Hill, K.R. 2010.** Evolutionary history of partible paternity in lowland South America. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States* 9: 19195-19200.
- Weeden, J. Sabini, J. 2005.** Physical attractiveness and health in western societies: a review. *Psychological Bulletin* 131: 635-653.
- Westermarck, E.A. 1903.** *The history of human marriage*, Elibron Classics.
- Wolff, J.O., Macdonald, D.W. 2004.** Promiscuous females protect their offspring. *Trends in Ecology & Evolution* 19: 127-134.
- Yamazaki, K., Beauchamp, G.K. 2007.** Genetic basis for MHC-dependent mate choice. *Advances in Genetics* 59: 130-145.
- Zahavi, A. 1975.** Mate selection: a selection for a handicap. *Journal of Theoretical Biology* 53: 205-214.



Chapitre 6

LES ADAPTATIONS DE L'HOMME À L'ENVIRONNEMENT

Alain Froment

*Institut de Recherche pour le développement
– Muséum national d'histoire naturelle – Musée de l'Homme*

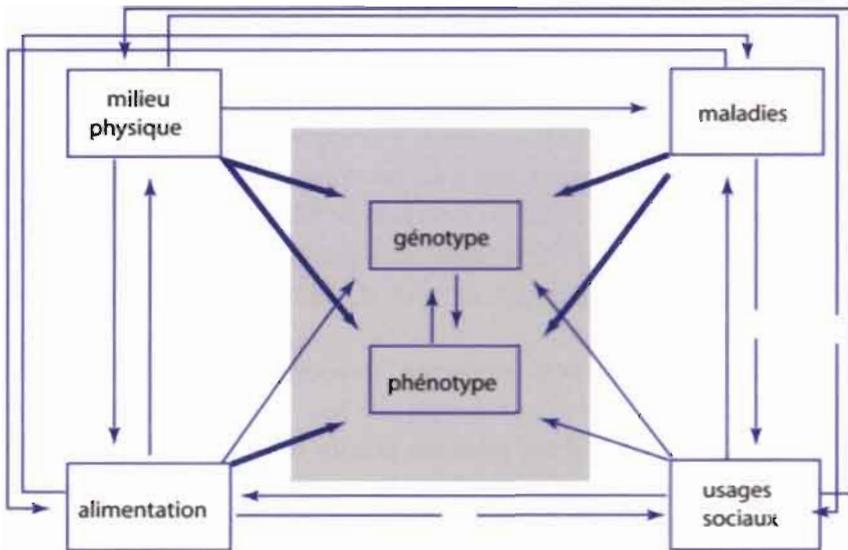
Introduction

L'étude des phénomènes adaptatifs observés dans l'humanité, considérée en tant qu'espèce zoologique, relève de l'anthropologie biologique dont le champ couvre la diversité génétique et morphologique, l'adaptabilité physiologique et la micro-évolution sur le temps long. En dépit des développements de la technologie, l'évolution biologique humaine n'est pas arrêtée ; on peut même dire qu'elle s'est accélérée depuis le Néolithique, il y a moins de dix mille ans, puisque, depuis lors, d'énormes changements ont eu lieu dans notre alimentation, notre démographie, notre rapport aux maladies infectieuses, dans un contexte de migrations de plus en plus extensives et dans des milieux éloignés de l'écosystème africain originel puis, tout récemment, dans des milieux urbains complètement artificiels. Ce chapitre montrera, à partir de quelques exemples concrets, combien notre espèce est adaptable du point de vue physiologique. Le climat, dès l'origine de l'hominisation, a représenté une contrainte majeure et a façonné la taille et la forme du corps et de la tête, ainsi que la couleur de la peau ; l'hypoxie d'altitude est un autre facteur classique d'adaptation qui a connu des voies différentes selon les aires géographiques. Le régime alimentaire est aussi un domaine très riche en facteurs sélectifs et qui commence à être mieux connu grâce à la compréhension du mécanisme de perception du goût et de la coévolution entre des facteurs culturels tels que l'invention du feu ou la domestication des animaux, avec des processus digestifs à contrôle génétique. La pression des maladies transmissibles a été beaucoup plus violente en termes de mortalité, et de multiples sélections ont été retenues en fonction du contexte infectieux et parasitaire local. Les maladies métaboliques, en particulier l'obésité et le diabète, ont, elles, connu une avancée rapide avec l'urbanisation, tant dans les pays du nord que du sud, et posent le problème de l'adaptation de nos gènes à un mode de vie de plus en plus éloigné de celui pour lequel nous avons été façonnés. Cependant, si une part de notre diversité est d'origine génétique et due à la sélection naturelle, une autre, également génétique, est neutre vis-à-vis de l'environnement. Enfin une troisième combine les effets de l'épigénétique et de la plasticité phénotypique, ce qui rend notre espèce si polymorphe et si adaptable à un grand nombre de situations locales particulières.

L'anthropologie est un mot un peu vague pour désigner les sciences de l'Homme ; depuis Lévi-Strauss et suivant une coutume anglo-saxonne, on a tendance à la réduire à sa composante culturelle, alors qu'au départ elle incluait,

outre l'ethnologie, l'archéologie, la linguistique et l'anthropologie physique. Cette dernière, rebaptisée anthropologie biologique depuis l'essor de la génétique, a elle-même plusieurs branches : paléontologie humaine, primatologie et biologie des populations. Son ambition a été, depuis ses origines, de décrire la diversité morphologique humaine et de tenter de l'expliquer. Une bonne partie de cette diversité résulte d'adaptations locales à l'environnement qui ont d'abord été décrites en se basant sur les phénotypes et dont on essaie aujourd'hui de trouver le substrat génétique.

Ce qui caractérise l'*Homo sapiens*, c'est avant tout son inventivité culturelle, elle-même dérivée de la sélection d'un cerveau performant. Il y a une querelle entre ethnologues et anthropobiologistes sur le poids respectif de ces deux facteurs. Si la technologie était, depuis le perfectionnement des premiers outils, le seul agent gouvernant l'adaptation, il serait alors légitime de se demander si le darwinisme a un sens dans l'espèce humaine et si nous avons cessé d'évoluer biologique-



Modèle heuristique des interactions connues ou supposées entre biologie humaine et environnement

FIGURE 1 | L'écologie humaine, modèle intégratif d'interactions entre population et contraintes environnementales (source : Froment 1997a).

quement (Stock 2008 ; Milot *et al.*, 2011). Laissant donc de côté les adaptations culturelles, dont le recensement couvre à lui seul le champ total de l'ethnographie, l'anthropobiologie discute de l'influence des facteurs environnementaux sur la biologie, dans un point de vue global, holiste, qui relève de l'écologie humaine. Celle-ci considère les relations entre les sociétés et leur milieu où l'on distingue un environnement abiotique qui va des climats extrêmes aux paysages totalement artificiels, tels que les villes, et un environnement biotique qui concerne nos relations avec la biodiversité et notamment les pathogènes. La figure 1, sans prétendre à la modélisation, schématise la nature des pressions de sélection et leurs interactions réciproques.

I. Le concept d'adaptation biologique chez l'homme

Paul Broca disait de l'anthropologie qu'elle était l'histoire naturelle de l'Homme. Depuis lors, les sciences humaines ont considéré avec suspicion ce regard biologique sur l'humanité. Celle-ci a conquis l'ensemble de la planète durant la dernière phase du Quaternaire, et cela grâce à sa capacité d'invention. Cependant, longtemps, en tant que primate, elle a été soumise aux lois de la sélection ; d'où la consigne de Washburn (1952), un des chefs de file de la rénovation de la vieille anthropologie physique : « si l'évolution est régie avant tout par l'adaptation, la tâche principale de l'anthropologue est alors de démontrer la nature et les modalités de cette adaptation ».

Cette notion doit pénétrer la médecine clinique qui est volontiers normative et tend à fixer les bornes de ce qu'elle appelle les « constantes » biologiques ; ces standards ont souvent été définis, pour des raisons historiques, sur des Européens et un des enjeux de la médecine darwinienne est d'introduire une vue relativiste de ces paramètres, en les situant dans des contextes écogénétiques plus larges. Pour illustrer cette notion, il est intéressant de comparer (Figure 2) l'épaisseur du pli cutané tricipital qui résume l'adiposité corporelle, au cours de la croissance, chez des enfants burkinabés et britanniques. Selon les normes de l'OMS, les enfants burkinabés apparaissent comme malnutris ; en réalité, pour des raisons de thermorégulation, il est plus adapté d'avoir un pannicule adipeux mince dans les régions où la température ambiante peut dépasser notre propre température

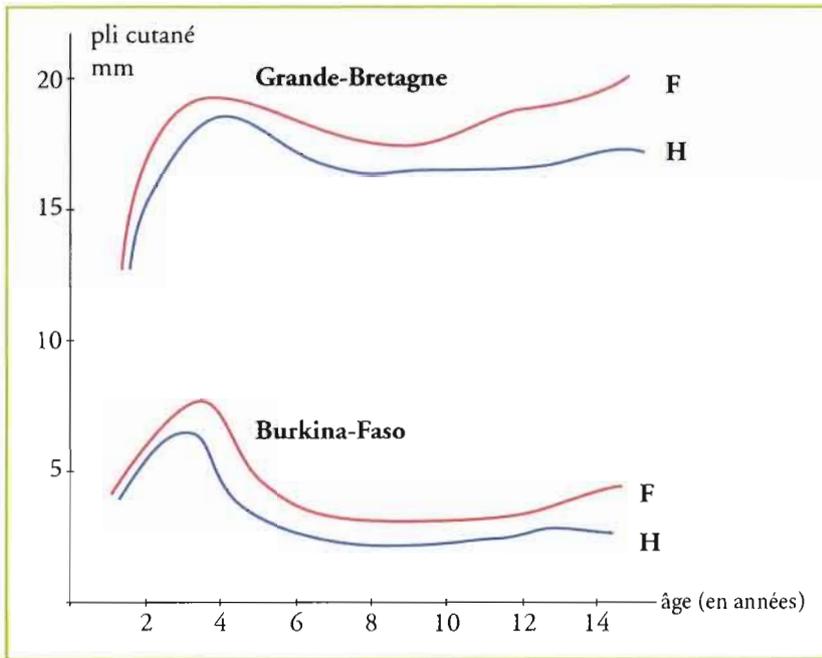


FIGURE 2 | Comparaison de l'adiposité, mesurée par le pli cutané tricipital, au cours de la croissance, entre enfants burkinabés et anglais ; on remarque que les filles sont plus grasses que les garçons, et les Européens plus que les Africains (source : Froment 1997b).

centrale, et inversement dans les pays froids, de sorte que les différences observées ne peuvent se réduire entièrement à des considérations nutritionnelles.

L'impératif de l'adaptation est de maintenir l'homéostasie, c'est-à-dire une stabilité de nos fonctions physiologiques, quelles que soient les conditions externes. En termes darwiniens, l'adaptation est un mécanisme qui accroît le potentiel de survie ou de reproduction ; pour Hiernaux (1982), il s'agit tout simplement de l'adéquation des populations à leur environnement. En dehors du niveau biologique (génétique, métabolique, fonctionnel), les adaptations les plus immédiates se font au plan comportemental (cognitif, affectif), culturel et social. Ces réponses culturelles sont rapides et efficaces, mais l'espèce humaine est toujours dotée d'une vaste capacité de réponses physiologiques appropriées où la culture ne joue aucun rôle. À court et moyen terme, cette réactivité est la plasticité phénotypique ; elle n'est pas héritable, et peut ou non être définitive. Le délai de réponse à des changements se fait selon trois étapes chronologiques

emboîtées: l'acclimatation réversible; les réponses irréversibles apparaissant au cours de la croissance, telle que la réduction du format de l'organisme en cas de malnutrition; enfin les adaptations génétiques, qui fonctionnent en deux paliers, la microévolution au sein de populations locales, puis la macroévolution qui façonne l'espèce entière.

Les accommodations, premier stade de la réponse physiologique, sont des phénomènes rapides et temporaires: le bronzage en cas d'exposition forte aux ultra-violets, ou l'augmentation de la fréquence cardiaque et ventilatoire en haute montagne. À moyen terme, l'acclimatement se traduit par exemple par une polyglobulie d'altitude, qui est une augmentation réversible du nombre de globules rouges pour transporter davantage l'oxygène, raréfié dans ce milieu, des poumons aux tissus; cette polyglobulie disparaît au retour en plaine, mais persiste suffisamment pour que les sportifs la mettent à profit pour améliorer leurs performances. À long terme les adaptations passent par les voies de la sélection génétique, elles peuvent affecter la morphologie ou la physiologie, comme on le verra dans les exemples ci-après, et sont donc transmises aux générations suivantes. Pour décrire ces différentes étapes et considérer leurs conséquences, Frisancho (1993, 2009) a proposé un *Developmental Adaptation Model* qui a conduit à formuler le concept de DoHaD *Developmental Origins of Health and Diseases* (Barker 1998; Prentice 2005; Kuzawa 2007).

En anthropologie, l'unité d'étude est la population (Gomila 1976) que l'on définit comme un ensemble d'individus partageant un territoire et une culture, et à l'intérieur de laquelle l'échange de conjoints, et donc de gènes, est préférentiel. Pour déterminer ce qui est génétique et ce qui est dû à l'influence postnatale du milieu, on peut comparer des populations d'origine différente vivant dans le même milieu, ou au contraire des sous-populations d'origine semblable mais ayant colonisé des milieux différents; c'est la méthode du carré latin, utilisée aussi de façon expérimentale en épidémiologie pour étudier les effets de l'exposition à un agent tel qu'une nuisance (bruit, champ d'ondes), ou un médicament dans un essai thérapeutique.

Considérant que l'hominisation a commencé il y a six millions d'années, que le genre humain (*Homo habilis*) a près de trois millions d'années et que notre espèce est apparue en Afrique il y a environ 200 000 ans, on réalise que de nombreuses modifications adaptatives, à commencer par la bipédie, sont survenues au cours de cette longue période. Quand les *Homo sapiens* ont quitté l'Afrique il y a environ 100 000 ans, ils ont rencontré des descendants des migrations anté-

rieures mais, à quelques métissages près, se sont imposés et ont éliminé les autres espèces (*Homo erectus*, *Homo floresiensis*, hommes de Denisova, hommes de Néandertal). Puisque sur le plan anatomique les premiers *sapiens* étaient presque identiques à nous, il est compréhensible que certains aient cru voir là un arrêt de l'évolution biologique. En réalité, de nombreuses migrations vers des environnements très différents de ceux rencontrés en Afrique, des bouleversements climatiques importants pendant toute l'ère quaternaire et des changements alimentaires ou techniques encore plus nombreux depuis quelques millénaires, font que l'évolution humaine non seulement n'a jamais cessé, mais que, loin de ralentir, elle s'accélère et se diversifie (Burbano *et al.*, 2012 ; Wang *et al.*, 2006 ; Coop *et al.*, 2009) ; et ce d'autant plus que l'effectif de la population humaine a explosé, augmentant du même coup le nombre de mutations qui peuvent survenir (Hawks *et al.*, 2007).

II. Adaptation au climat

2.1. Adaptation morphologique

De même qu'il y a eu une hématologie géographique qui est à la base de la génétique anthropologique d'aujourd'hui, il existe une anatomie géographique qui a particulièrement été étudiée sur le crâne (Howells 1995). Depuis le XIX^e siècle, une abondante littérature biométrique a accumulé un corpus considérable de mesures sur le squelette ou sur le vivant. Les mensurations anthropométriques ne sont pas entièrement héréditaires ; elles ne peuvent donc se substituer aux marqueurs génétiques car, surtout pour la stature et les proportions corporelles, elles peuvent être modulées par un contexte de croissance défavorable. Néanmoins, on sait que leur déterminisme, quoique complexe et polyfactoriel, implique le génome, sinon on ne ressemblerait pas à ses parents, ou bien des traits morphologiques comme le nez épais des Bourbons ou le menton fort des Habsbourg ne persisteraient pas dans les lignées royales, souvent consanguines, pendant des siècles. En matière de climat, résister au froid, à la chaleur ou à l'humidité pourrait ne requérir que des innovations culturelles, à la seule exception de l'hypoxie d'altitude. Pourtant, contredisant l'opinion de certains géographes qui nient tout déterminisme biologique du milieu, on peut montrer, dans le domaine

de l'environnement, comme celui de la nutrition et des maladies, de multiples exemples d'adaptations génétiquement sélectionnées.

2.1.1. Proportions corporelles

On trouve dans tous les manuels l'énoncé de règles écogéographiques canoniques, définies en zoologie et qu'on a cherché à appliquer chez *Homo sapiens* (Ruff 1994) :

* la règle de Bergmann qui date de 1847 stipule que chez les mammifères, le format corporel tend à être plus gros en climat froid. En effet, quand la masse augmente, la surface relative décroît en proportion. Puisque la chaleur est dissipée en surface, une masse plus grande conserve mieux la chaleur.

* la règle d'Allen, formulée en 1877, dit que les membres et parties protubérantes des animaux homéothermes sont d'autant plus courts que la température ambiante est froide, afin de minimiser les pertes de chaleur. À l'inverse ces parties distales s'allongent dans les climats chauds, et la valeur relative de la surface du corps, rapportée au volume ou à la masse, augmente (Figure 3). Ce système, agissant comme un radiateur, est basé sur l'évapotranspiration qui abaisse la température cutanée.

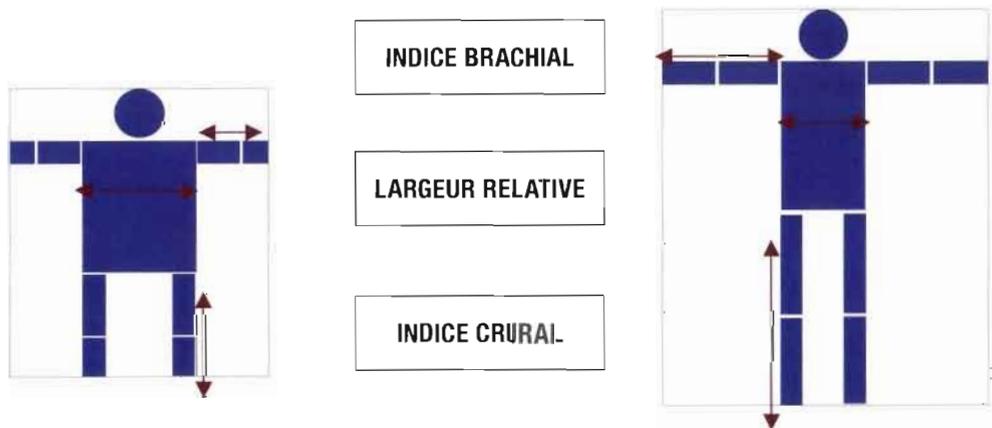


FIGURE 3 | Schéma des proportions corporelles ; en climat froid les extrémités distales (avant-bras et jambe) se raccourcissent, alors que le tronc s'élargit. C'est l'inverse en climat chaud (source : Sales 2010).

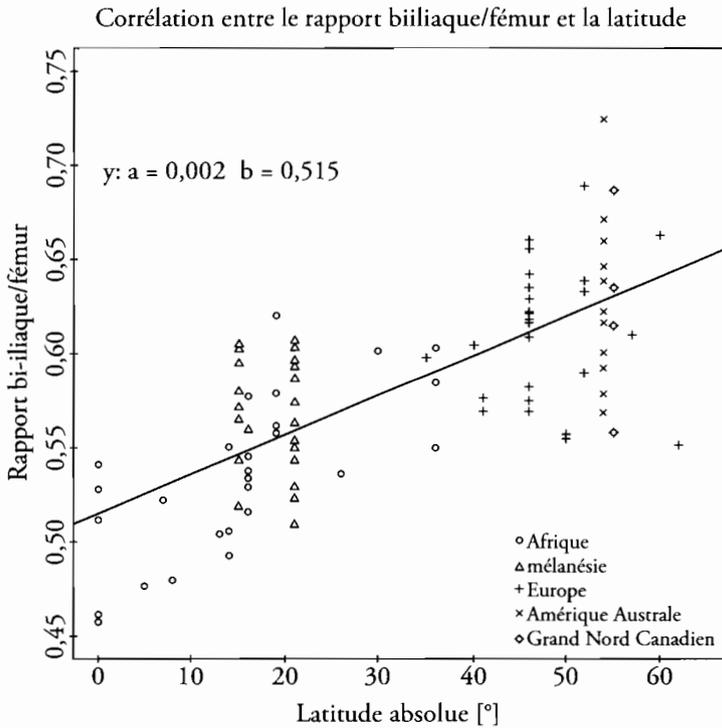


FIGURE 4) Régression entre dimensions du corps et latitude au-dessus ou au-dessous de l'équateur. Le rapport choisi ici est celui entre la largeur du bassin, qui représente l'épaisseur du tronc, et le fémur, qui représente le membre inférieur ; le coefficient de corrélation $r = 0,74$ est très significatif, $p < 0,01$ (source : Sales 2010).

Ces règles sont globalement vérifiées dans l'espèce humaine (Figure 4), mais avec de nombreuses exceptions qui ne sont pas toutes dues à des migrations récentes ; ainsi, pour l'adaptation au froid, les Inuits ont tendance à se conformer à la règle d'Allen, avec une réduction de longueur des extrémités, alors que les Patagons avec leur taille relativement grande relèvent plutôt de la règle de Bergmann.

De plus, la tolérance au froid et en particulier le temps durant lequel on peut laisser la main plongée dans l'eau glacée, dépend de structures anatomiques moins visibles notamment des shunts vasculaires, anastomoses artério-veineuses permettant à une partie du sang venu du cœur de repartir dans la circulation veineuse sans se refroidir dans les réseaux capillaires périphériques. Ainsi, les

soldats d'origine africaine pendant la guerre de 14-18, ou les GI's noirs américains pendant la guerre de Corée, étaient beaucoup plus fréquemment victimes de gelures des mains et des pieds que ceux d'origine européenne ou asiatique. Mais la quantité de graisse brune, la capacité de vasoconstriction et d'autres éléments fonctionnels et comportementaux font de la résistance au froid un processus complexe (Steegman 2007). En raison des liens étroits entre thermogénèse et risque d'obésité, il est particulièrement utile de rechercher les polymorphismes liés au climat froid, tels que le gène de la protéine mitochondriale UCP3 (Hancock *et al.*, 2011 a et b).

2.1.2. Forme de la tête et du visage

Les traits du visage et la forme du crâne diffèrent d'une population à l'autre ; ces variations, surtout sur le visage, jouent autant que la couleur de peau pour distinguer les groupes et ces différences se font sur une base géographique et cline (un *cline*, mot anglais mais tiré d'une racine française repérable dans *déclin*, est un gradient génétique). Dans une analyse portant sur le crâne de 536 populations masculines du monde entier, il a été possible de mettre en évidence une bonne correspondance entre la forme de la tête et du visage et la répartition géographique de l'humanité (Froment 1992). En particulier, il a pu être montré que deux mensurations faciales étaient hautement reliées à la localisation topographique. L'une est la largeur du nez, qui est corrélée à l'axe 1, horizontal, de la figure 5, et qui est un axe nord-sud : plus on va vers le sud, plus le nez s'élargit, et on sait depuis longtemps qu'il s'agit d'une adaptation climatique (Noback *et al.*, 2011). Sur l'axe perpendiculaire, on constate que c'est le diamètre bizygomatique qui est le plus corrélé, et qui augmente d'ouest en est ; autrement dit, plus on va vers l'Orient, plus les gens ont le visage large ; pour cette variable cependant, aucun avantage adaptatif n'a pu être mis en avant ; comme pour l'épicanthus (œil bridé), une adaptation au froid avait été imaginée par Coon (1982), mais les habitants de l'Asie du Sud ou les Amérindiens présentent aussi ce caractère en milieu tempéré ou chaud.

Beals *et al.* (1984) ont aussi montré que la capacité crânienne rapportée à la stature a un coefficient de corrélation de 0,68, très significatif, avec cinq zones climatiques allant du chaud humide au froid sec. Cette répartition est liée à des polymorphismes de gènes (ASPM et MCPH1) impliqués dans le volume du cerveau (Evans *et al.*, 2005).

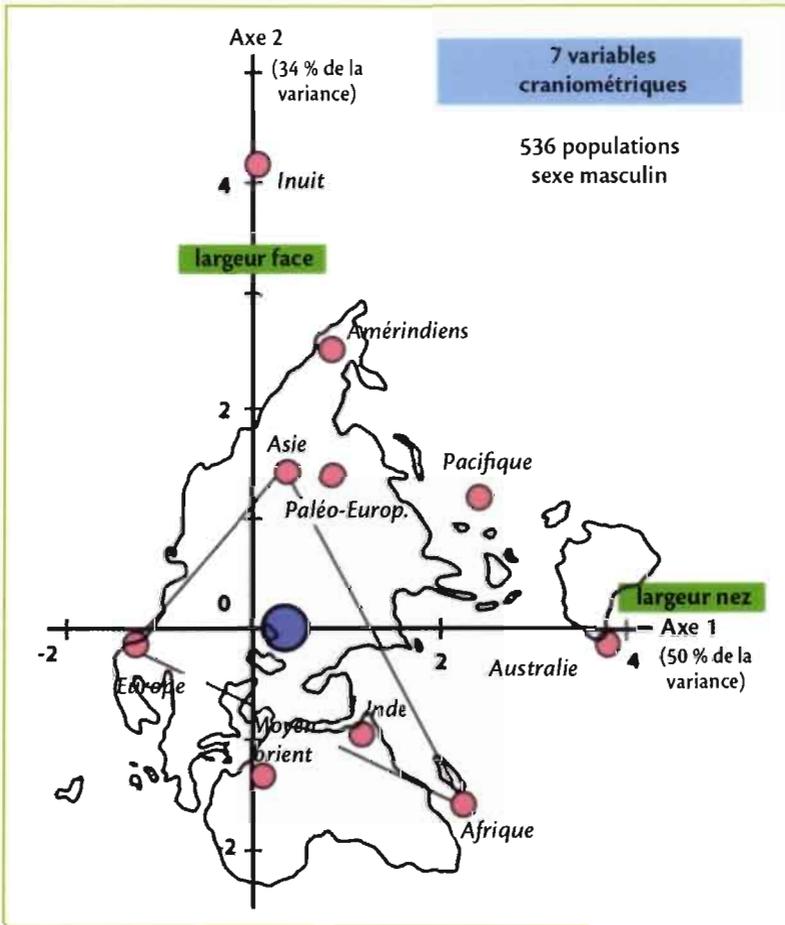


FIGURE 5 | Analyse en composantes principales de sept mensurations crâniennes de nombreuses populations du monde dont on n'a représenté ici que le centroïde de chaque sous-groupe régional : on constate une tendance à l'élargissement du nez dans le sens nord-sud, et à celui du visage, dans le sens ouest-est. On montre en outre une bonne congruence entre les résultats des ressemblances biométriques et la répartition géographique, montrée en superposant à l'ACP une carte du monde (source : Froment 1992).

2.2. Adaptation pigmentaire

La question de l'adaptation au climat en fonction du degré d'ensoleillement a beaucoup conditionné la variation dans l'espèce humaine, car elle concerne directement les couleurs de peau ; cette relation a été revue en détail par Froment

(2012). Buffon écrit en 1749 : « L'homme, blanc en Europe, noir en Afrique, jaune en Asie et rouge en Amérique n'est que le même homme teint de la couleur du climat ». La couleur de peau est gouvernée par un pigment, la mélanine, qui possède un variant noir (eumélanine) et un variant jaune (phéomélanine), et est synthétisée dans des cellules spécialisées de l'épiderme, les mélanocytes, qui font passer les grains de pigment dans l'épithélium cutané, par paquets plus ou moins denses, ce qui déterminera l'intensité de la couleur de peau. La corrélation entre couleur de peau et rayonnement solaire est prédictive à 77 % dans l'hémisphère Nord et 70 % dans l'hémisphère Sud (Jablonski & Chaplin 2000) car la fonction première de la mélanine est de protéger la peau non seulement contre l'action mutagène des ultra-violets, mais aussi contre la destruction des molécules bioactives circulant dans le sang et passant donc dans les capillaires dermiques, un processus appelé photolyse. Une de ces molécules est l'acide folique, ou vitamine B9, un cofacteur indispensable à la synthèse de l'ADN et à la maturation du tube neural. Cependant, en cas d'ensoleillement faible, un écran trop noir bloquerait une autre fonction des ultra-violets, qui est de transformer un précurseur du cholestérol en vitamine D, l'hormone du soleil, chargée de fixer le calcium sur les os et de prévenir le rachitisme et l'ostéopénie ; c'est pourquoi les enfants à peau foncée sont à risque dans les pays du Nord comme dans le cas des Noirs Américains (Weisberg *et al.*, 2004).

La couleur de peau est donc l'exemple d'un compromis (*trade-off*) entre deux pressions de sélection : la nécessité de protéger la peau contre les brûlures solaires et d'éviter la photolyse des folates d'une part, dans le sens de la mélanisation en climat chaud, et la synthèse de vitamine D d'autre part, dans le sens de la démélanisation en climat froid (Jablonski & Chaplin 2012). Il y aurait un certain paradoxe, du point de vue évolutif, entre la nécessité de s'exposer au soleil et l'induction de cancers mortels, si on oubliait que la courte espérance de vie observée autrefois ne donnait pas le temps aux tumeurs de s'exprimer, et que les populations humaines ne se transplantaient pas en masse dans des écosystèmes où leurs ancêtres n'avaient pas vécu. Cette thèse fait l'objet d'un débat entre Robins (2009) et Jablonski & Chaplin (2010).

Les gènes de pigmentation de l'Homme sont largement partagés dans le règne animal. Ainsi il y a identité entre un gène du poisson-zèbre et un gène humain, comme on le verra ci-dessous. On compte environ 120 gènes de couleur de pelage chez les souris ; chez nous une douzaine jouent un rôle prépondérant, dont KITLG (KIT Ligand *alias* Stem Cell Factor), TyRP1 et TyRP2 (Tyrosinase Related Pro-

tein 1 et 2), SLC45A2 et SLC24A5 (Solute Carrier Family 45, member 2 et 24, member 5), MYO5A (Myosin-V A), ASIP (Agouti Signaling Protein), OCA2 (Oculocutaneous Albinism 2), et MC1R (Melanocortin1 Receptor gene). Ce dernier qui compte une trentaine d'allèles, est l'un des plus étudiés; il code une protéine, la Melanotropin Receptor, qui sert à orienter la synthèse d'eumélanine (noire) plutôt que de phéomélanine (jaune). Harding *et al.* (2000), au terme d'une étude mondiale, ont trouvé qu'il est beaucoup moins variable en Afrique que dans le reste du monde, et en ont conclu que la pression de sélection était forte en Afrique, toute altération risquant d'augmenter la vulnérabilité de la peau aux UV, alors qu'ailleurs l'exigence d'une peau foncée n'est plus requise. Cela signifie aussi, en Europe, que la peau claire résulte de combinaisons génétiques assez diverses, la démélanisation s'étant faite indépendamment en Asie et en Europe, par évolution convergente (Norton *et al.*, 2007). À l'origine de l'humanité, avec la perte de la toison corporelle, tout individu ayant une version «foncée» de MC1R aurait eu un avantage sélectif tel qu'au fil du temps, il se serait généralisé; les diverses mutations silencieuses présentes en Afrique ont permis à Rogers *et al.* (2004) de calculer, sur la base de l'horloge moléculaire, une date de 1,2 million d'années environ pour la perte du pelage, à une époque où la population humaine ne dépassait pas 14 000 adultes. Certains variants de ce gène provoquent une accumulation de phéomélanine, donnant teint clair et cheveux roux, une configuration retrouvée fréquemment en Europe du Nord, comme l'Irlande où il y a 15 % de roux. Dans l'ADN de deux Néanderthaliens, la présence d'une autre mutation du MC1R est aussi en faveur d'un teint clair (Lalueza-Fox *et al.*, 2007).

Le gène SLC45A2 code une protéine porteuse qui régule la synthèse de mélanine, la MATP (Membrane Associated Transporter Protein, ou *AIM-1*), dans la membrane du mélanosome. L'allèle 272K est commun en Asie (43 % en Chine, 12 % chez les Tamouls), mais inférieur à 5 % chez les Africains et les Européens; à l'inverse, l'allèle 374F est quasi-exclusivement européen, avec 96 % en Allemagne mais presque 0 au Japon, ce qui en fait un marqueur des Européens (Yuasa *et al.*, 2004), dont la signature de sélection positive date d'environ 11 000 ans (Soejima *et al.*, 2006). Il est considéré comme un facteur de risque pour les cancers épithéliaux de la peau (Stacey *et al.*, 2009). Dans le cas de SLC24A5, une mutation sur la protéine encodée par ce gène, le NCKX5 (Sodium/potassium/calcium exchanger 5) provoque la variante *golden* chez le poisson-zèbre et une couleur de peau claire chez l'Homme (Lamason *et al.*, 2005), par le changement d'un seul

acide aminé; les Africains et les Asiatiques ont une alanine en position 111, ce qui est la forme ancestrale commune à tous les vertébrés, alors que les Européens ont une thréonine, une mutation qui serait survenue il y a 5 000 à 12 000 ans seulement.

L'*Agouti Signaling Peptide*, synthétisé par le gène ASIP du même nom, est un antagoniste de la mélanocortine au niveau du MCR1, qui conduit à une synthèse préférentielle de phéomélanine. Chez beaucoup d'animaux, mais pas chez l'Homme, le signal ASIP peut être pulsatile, ce qui se traduira par des bandes alternées de pelage clair et foncé comme chez l'agouti. L'allèle 8818G de ce gène existe aussi chez les grands singes, il est donc ancestral (Bonilla *et al.*, 2005; Norton *et al.*, 2007). La protéine P (*Pink eyed dilution*), codée par le gène OCA2 et située dans la membrane du mélanosome, transporte la tyrosine, précurseur de la mélanine, et une mutation de ce gène provoque la forme d'albinisme détaillée plus bas. Certains allèles de OCA2 sont associés à la prédisposition au mélanome (Jannot *et al.*, 2005); ce gène a par contre peu joué dans l'éclaircissement de la peau en Europe. Utilisant un test dont la puissance ne dépasse pas les dix derniers milliers d'années, Lao *et al.* (2007) estiment que seuls TYRP1, DCT, KITLG, SLC45A2 et OCA2 montrent des signatures de sélection positive, surtout chez les Européens (OCA2, TYRP1 et KITLG) et, indépendamment, chez les Orientaux (OCA2, DCT, KITLG, EGFR et DRD2), mais pas chez les Africains, dont la couleur de peau représente le modèle humain ancestral. Chez ces derniers, les signatures de sélection concernent d'autres gènes notamment TP53BP1 (Tumor p53 Binding Protein 1) impliqué dans la stabilisation de l'ADN et la défense contre la cancérisation (Izagirre *et al.*, 2006). Une mutation Arginine sur la protéine p53 augmente son activité; ce variant impliqué dans le métabolisme de base, la réponse inflammatoire et l'implantation de l'embryon, est plus répandu dans les populations vivant en climat froid; p53 a aussi un répresseur, le gène MDM2 qui possède un variant qu'on trouve en Europe et en Asie dans les zones peu exposées aux UV. La signature de sélection a été forte, car on constate un gradient latitudinal net de cette mutation (Shi *et al.*, 2009).

Depuis Lewontin (1972), il est d'usage de dire que la variabilité génétique est bien plus forte à l'intérieur des populations qu'entre elles; mais cette affirmation repose en partie sur un artefact statistique (Edwards 2003) et, pour ce qui est de la pigmentation, 88 % de la variation se voit entre populations contre seulement 9 % entre les individus d'une population (Relethford 2002), ce qui signe une forte sélection naturelle locale. Une exception notable à la corrélation mélanine-

soleil est l'« Inuit paradox » : les habitants des contrées arctiques, qui découvrent de toute façon peu leur corps, n'ont pas besoin d'être très pâles pour profiter d'un rayonnement solaire faible, puisqu'ils court-circuitent la synthèse endogène de la vitamine D par des apports alimentaires considérables, dus à leur régime très riche en graisse et viscères de poisson et de mammifères marins consommés crus. Mais avec leur transition vers un régime de type occidental, ils développent maintenant, outre une obésité inquiétante, de graves carences en vitamine D.

Le régime riche en céréales apparu au Néolithique augmente la présence des phytates qui gênent l'absorption digestive du calcium ; dans les régions septentrionales situées au-dessus de 55° de latitude Nord, où la culture du blé est encore possible en raison de l'adoucissement climatique lié au Gulf Stream, la faible insolation nécessite une optimisation de la synthèse de vitamine D, ce qui peut expliquer qu'on y rencontre la plus forte proportion de gens très pâles, blonds aux yeux bleus, dans le bassin de la Baltique. Au Mésolithique, les populations danoises avaient un régime riche en poisson, comme le montrent les taux d'isotopes stables dans leurs os, et n'avaient pas besoin d'avoir une peau claire, ce qui suggère que la peau claire a été sélectionnée en six mille ans. La carte de la persistance de la lactase intestinale est, du reste, elle aussi centrée sur cette région balte (Beja-Pereira *et al.*, 2003).

Le rôle de la vitamine D n'est pas seulement de fixer le calcium sur les os, car elle joue aussi un rôle capital dans l'immunité, que ce soit contre le cancer ou contre les germes pathogènes. Giovannucci *et al.* (2006) ont montré qu'une augmentation de 1 500 UI de vitamine D par jour, qui correspond à une trentaine de minutes d'exposition au soleil pour un sujet à peau claire, était associée à une réduction de 17 % de l'incidence totale des cancers et de 29 % de la mortalité cancéreuse totale, atteignant 45 % pour les cancers digestifs ; ces auteurs mettent en balance les 85 000 décès par cancer potentiellement évitables grâce à cette pratique, et les 7 000 morts annuels par mélanome constatés aux USA. On sait aussi que, malgré des conditions socioéconomiques meilleures, il y a plus de cancers chez les Noirs américains vivant dans les états du nord que ceux du sud, une surmortalité estimée à 20 000 morts par an (Grant 2002). L'agriculture a provoqué un essor démographique et l'apparition de gros villages, puis de villes, et a donc modifié la transmission des maladies infectieuses ; de ce point de vue, un taux de vitamine D élevé était avantageux du point de vue immunitaire (Khan & Razib Khan 2010). La VDBP (*Vitamin D Binding Protein*) ou protéine Gc (*Group-specific Component*), possède des variantes génétiques corrélées aux niveaux de

vitamine circulante et à la latitude des populations (Engelman *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2010; Kamboh & Ferrell 1986). La dihydrofolate réductase (DHFR) hépatique, impliquée la synthèse des acides nucléiques, a aussi une activité variable d'une population à l'autre et surtout très lente par rapport à d'autres mammifères, puisqu'elle ne représente que 2 % de la cinétique enzymatique du rat; cette propriété aurait été sélectionnée pour inhiber la cancérogenèse (Bailey & Ayling 2009).

La vitamine D se comporte donc comme une cytokine qui stimule l'immunité; elle réduit l'incidence des maladies ayant une composante auto-immune comme la maladie de Crohn ou le diabète de type 1; elle suscite la synthèse par les macrophages d'une petite protéine, la cathélicidine, qui a des propriétés antivirales et antibactériennes, notamment sur le bacille tuberculeux (Liu *et al.*, 2007). Les Noirs américains sont plus sensibles à la tuberculose à cause du déficit lié à leur couleur de peau. La vitamine D a aussi un effet protecteur pour les maladies cardio-vasculaires, le diabète de type 2 et la surcharge graisseuse: en haute montagne il y a moins de mélanomes, malgré l'intense bombardement UV, et moins de maladies cardio-vasculaires (Faeh *et al.*, 2009).

2.3. Adaptation à l'altitude

Plus l'altitude augmente, plus la pression partielle d'oxygène baisse; elle est de 150 mm de mercure au niveau de la mer mais seulement de 75 mm à 4 800 m. Cette contrainte est la seule à ne pas pouvoir susciter de réponse culturelle, en dehors évidemment des bonbonnes dont se harnachent aujourd'hui les alpinistes à des niveaux où l'Homme ne réside pas, de 6 000 à 8 000 m. Au-dessus de 3 000 m, près d'un tiers des sujets souffre du mal des montagnes – céphalées, nausées, vertiges – déjà éprouvé par les soldats d'Alexandre lors du franchissement des cols de la route des Indes. Une ascension lente, inférieure à 400 m/jour, permet cependant l'acclimatation. Les effets sélectifs de l'hypoxie ont été essentiellement étudiés chez des populations installées depuis longtemps en très haute montagne, comme les Aymaras du Pérou ou les Tibétains.

Les montagnards ne souffrent qu'exceptionnellement d'angor, d'infarctus ou d'hypertension artérielle et, là encore, le rôle de la vitamine D peut jouer, mais on constate aussi que leur myocarde utilise moins d'acides gras libres et plus de lactate et de pyruvate qu'à basse altitude (Holden *et al.*, 1995). Cynthia Beall, la spécialiste de l'adaptation à l'altitude, a montré que les mécanismes cardio-

pulmonaires et métaboliques de cette adaptation ont emprunté des chemins différents dans les deux populations vivant en très haute montagne, les Népalais d'un côté, les Andins de l'autre (Beall 2007 ; Bigham *et al.*, 2010) ; les premiers compensent surtout de façon respiratoire, en inspirant de façon plus fréquente et en synthétisant davantage d'oxyde nitrique ou monoxyde d'azote, vasodilatateur, et les seconds de façon hématologique. Au Tibet, on constate que les mères les moins adaptées, c'est-à-dire celles dont le sang est le plus riche en oxygène, ont une plus faible mortalité parmi leurs enfants (Beall *et al.*, 2004). Les habitants de l'Himalaya ont des taux d'hémoglobine et d'érythropoïétine plus bas que ceux des Andes, mais, dans les deux régions, on constate aussi que les mitochondries, qui assurent la respiration cellulaire, sont plus efficaces, et que, par ailleurs, l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène est meilleure. Le caractère génétique ou non de ces réponses est basé sur des études de métagénomique qui montrent qu'une partie des mécanismes est acquise avec la croissance, tout en reconnaissant que cette plasticité est un caractère d'adaptabilité intrinsèque. Dans un troisième écosystème, les hauts-plateaux d'Éthiopie, les habitants n'ont aucune des adaptations citées et ne souffrent pourtant pas d'hypoxie, de sorte que ce chapitre est loin d'être clos.

III. Adaptation à l'alimentation

3.1. Le tractus digestif

La flore digestive permet une adaptation rapide et pourtant transmissible aux changements de régime alimentaire. Notre intestin est colonisé par environ 10^{14} bactéries endosymbiotiques dont la masse est de 1,5 à 2 kg, réparties en au moins 1 800 genres et 16 000 espèces, dominées cependant par deux groupes, *Firmicutes* et *Bacteroidetes*, et accessoirement *Actinobacteria*, *Proteobacteria* et quelques autres. L'ensemble de leurs gènes est cent fois plus gros que notre propre génome, et comme il existe des interactions entre ces deux entités, on parle actuellement de métagénome et de métabolomique (Qin *et al.*, 2010). Leur machinerie enzymatique permet la digestion de certains éléments qu'on ne pourrait utiliser sans elles, comme les cartilages ou la cellulose, notamment au Japon où les gens consomment beaucoup d'algues marines ; elles produisent aussi des éléments

tels que la vitamine K, anticoagulante. Le spectre microbiomique, acquis dans la première année de vie, est relativement stable, quoique modulable; l'analyse sépare bien chez les mammifères (Ley *et al.*, 2008) carnivores et herbivores, en fonction de l'indice de fibres dans le régime alimentaire. Entre primates, même proches, comme divers cercopithèques, les différences de flore sont claires (Yildirim *et al.*, 2010). Les comparaisons bactériomiques entre populations ayant des régimes extrêmes, comme les Inuits, les pasteurs nomades ou les végétariens, sont encore peu pratiquées, mais une comparaison entre des Mossi du Burkina Faso et des Italiens (De Filippo *et al.*, 2010) a conclu que l'alimentation a un rôle plus important que les autres facteurs (ethnicité, conditions sanitaires, hygiène, géographie, climat), pour façonner la flore intestinale. La flore de type « néolithique », telle que le régime à base de mil des Mossi pourrait la représenter, résulte d'une sélection et d'une co-évolution anciennes, et possède aussi un rôle anti-inflammatoire, immuno-modulateur, et anti-obésité (Bäckhed 2011). Il est capital de préserver cette biodiversité hébergée par des communautés rurales menacées par la mondialisation du régime alimentaire, laquelle participe à l'unification microbienne du monde, d'autant que l'usage inapproprié des antibiotiques, en médecine humaine ou vétérinaire, fait disparaître les souches les plus fragiles (Dethlefsen *et al.*, 2008).

Malgré la gracilisation du crâne observée durant l'hominisation, en raison du recul de superstructures puissantes qui servaient à l'insertion des muscles masticateurs, l'émail dentaire est plus épais chez l'Homme, et déjà chez les Australopithèques, que chez les chimpanzés, les bonobos et les gorilles, ce qui fait de nous des omnivores. La régulation du gène MMP20 (*enamelysin*) qui intervient dans la genèse de la dent (Kim *et al.*, 2005), a subi une sélection chez l'homme mais pas chez le chimpanzé. L'invention du feu a été une étape décisive pour mieux assimiler les aliments, notamment amylacés (Wrengham 2009), et on a pu dire (Raymond 2012) que c'est le feu qui a domestiqué l'Homme et non l'inverse. Il est logique de penser, en raison de l'augmentation de son format corporel, de l'accroissement d'un cerveau très gourmand en énergie et de la réduction de la taille de ses dents, que c'est au grade d'*Homo erectus-ergaster*, donc il y a environ deux millions d'années, qu'est survenu cet événement considérable, mais les restes les plus anciens de foyers ne remontent pour le moment qu'à un million d'années (Berne *et al.*, 2012). De nombreuses mutations récentes relatives à l'alimentation montrent qu'il s'agit d'un domaine particulièrement important pour l'hominisation : les gènes encodant les protéines impliquées dans

la digestion, le transport, le stockage et le catabolisme, sont largement représentés parmi ceux qui montrent les indices de sélection positive les plus nets (Haygood *et al.*, 2007).

L'adaptation à la savane a aussi impliqué des changements sensoriels notamment au niveau gustatif, pour les cinq saveurs fondamentales – salée, sucrée, amère, acide et umami (qui correspond au glutamate dont les Asiatiques sont friands) – et malgré la forte disparité avec laquelle les cuisines du monde combinent ces éléments, leur déterminisme génétique est majeur et concerne notamment deux familles de gènes nommées TAS1R pour le sucré et l'umami (Montmayeur *et al.*, 2001), et TAS2R, une famille beaucoup plus polymorphe que la précédente, pour l'amer (Bachmanov & Beauchamp 2007). Chez nos ancêtres primates, une sélection gustative pour repérer des produits sucrés susceptibles de fournir de l'énergie, ou au contraire pour détecter des alcaloïdes végétaux toxiques, a certainement conféré un avantage, qui a diminué au cours de l'hominisation (Wang *et al.*, 2004). Chez l'homme actuel on note des différences fonctionnelles avérées entre les populations (Bufe *et al.*, 2005 ; Wooding 2006), mais les recherches en cours, en plein essor, ne relient pas encore clairement type de régime alimentaire, polymorphisme des récepteurs et métabolisme.

3.2. L'alimentation paléolithique

Les humains consomment beaucoup plus de viande que les autres primates (Kaplan *et al.*, 2000). Du point de vue des parasites intestinaux, qui sont une voie intéressante pour faire de la phylogénie comparative, il existe une plus grande proximité entre notre espèce et les babouins omnivores, qu'avec nos cousins plus proches, gorilles et chimpanzés, plus végétariens (Ashford 2000). On peut imaginer qu'au stade des Australopithèques le régime était à base de végétarisme et de charognage, qu'avec les premiers outils *Homo habilis* a pu pratiquer une chasse occasionnelle, et qu'au grade *Homo ergaster*, celui de la première sortie d'Afrique il y a deux millions d'années, l'Homme était pleinement chasseur. Plusieurs hypothèses évolutives ont été avancées pour expliquer ce goût pour la viande: *Expensive Tissue Hypothesis* (Aiello & Wheeler 1995), *Meat-adapted Genes Hypothesis* (Finch & Stanford 2004), *Reduced Muscle Mass Hypothesis* (Leonard *et al.*, 2003), *Cooking Hypothesis* (Wrangham 2009) et *Omnivore Hypothesis* (Ungar *et al.*, 2006). Il reste que le « régime paléolithique » riche en protéines animales, avec un apport modéré en protéines végétales, chargé en fibres (cellulose), pauvre en

gluten, dépourvu de sucre, de sel et de laitages, a accompagné 99 % de l'histoire humaine, et qu'il est certainement adapté à notre physiologie (Lindeberg 2012), ce qui justifie l'engouement récent dont il fait l'objet.

L'homínisation a induit des changements métaboliques majeurs car notre cerveau est particulièrement gourmand en calories ; il en consomme environ neuf fois plus par unité de poids que les autres organes, soit un total d'environ 25 % du métabolisme de base, alors que chez les autres primates on est autour de 8 à 10 % et chez les autres mammifères 3 à 5 %, c'est-à-dire une consommation mieux en rapport avec la part de l'encéphale dans le poids du corps. Les premiers hommes ont donc recherché une alimentation dense en énergie, riche en nutriments et facile à mastiquer pour faire face à l'augmentation du format corporel, au coût énergétique du cerveau, à la dispersion des ressources en savane et à l'élargissement de leurs déplacements, avec des capacités d'endurance très accrues et une adiposité unique parmi les primates (Brown 2012).

L'hypothèse du génotype économe (*thrifty genotype*) avancée par Neel en 1962 et qu'il a reprise trente ans plus tard, est destinée à expliquer pourquoi, paradoxalement, la sélection naturelle a retenu les gènes du diabète. Pour lui, l'espèce humaine, pendant la quasi-totalité de son existence, a traversé de multiples épisodes de disette et d'abondance alternés, et le fait de mieux utiliser le glucose en favorisant la résistance à l'insuline, un processus observé en cas de faible apport en sucres alimentaires, aurait donc eu un avantage adaptatif, mais qui conduirait au diabète en cas d'accès facile aux aliments sucrés (Neel 1999). La résistance à l'insuline peut être faible dans le tissu adipeux, ce qui favorise le stockage des graisses, et forte dans les muscles, ce qui induit une économie de glucose et le maintien d'une glycémie à un niveau suffisamment élevé afin de satisfaire aux exigences énergétiques du cerveau. C'est l'hypothèse de la « piste carnivore » (Colagiuri & Miller 2002), fondée sur les faibles quantités de glucides observées dans l'alimentation des chasseurs-cueilleurs et des éleveurs, où dominent protéines et lipides : dans ce contexte, les sujets insulino-résistants auraient été avantagés car ils tirent mieux parti du glucose. Le gène de l'alanine glyoxylate aminotransférase (AGT), impliquée dans la détoxication des produits d'origine animale, connaît aussi une variation liée au passé alimentaire de l'humanité, avec une forme mutée présente chez 28 % des Lapons mangeurs de viande, mais chez 2 % des Chinois (Caldwell *et al.*, 2004). En fait, rien ne prouve que les chasseurs-cueilleurs doivent subir des disettes et ils ne stockent pas spécialement de graisse lorsque les aliments sont abondants, mais les famines peuvent avoir façonné le

génomique depuis le Néolithique. Une deuxième hypothèse, celle du phénotype économe (Hales & Barker 2001), postule que le fœtus qui se développe chez une mère malnutrie anticiperait la famine en développant une tendance au diabète. Il y aurait d'abord un ralentissement du rythme de croissance fœtale avec prématurité puis des signes d'économie métabolique: insulino-résistance et tendance au stockage lipidique, accélération de la maturité sexuelle, réduction de l'activité physique et appétence accrue pour les aliments caloriques (Gluckman *et al.*, 2007). Les théories se sont complexifiées, impliquant l'épigénétique et étendant la fenêtre de programmation de la conception au sevrage (Wells 2011; Kuzawa & Thayer 2011). Plus d'une douzaine de gènes (FABP2, PPARC, CAPN10, ABCC8, KCNJ11, HNF4A, TCF7L2, ENPP1, SLC30A8, PPAR-GC1A, LEPR) sont impliqués dans la résistance à l'insuline, mais nous sommes là un peu en dehors du sujet des adaptations locales.

3.3. La transition néolithique

On sait par l'examen microscopique du tartre dentaire, qui piège des phytolithes et des particules d'amidon, que l'alimentation de l'Homme de Néandertal n'était pas dépourvue de végétaux; la collecte de graminées est attestée archéologiquement au Paléolithique supérieur, mais reste limitée. La révolution néolithique a consisté à maîtriser le cycle des plantes et à multiplier de façon importante les ressources, et en conséquence la population. Cependant ce processus n'aurait pas été possible sans le réchauffement climatique spectaculaire qui a clos la dernière période glaciaire il y a moins de 10 000 ans. Les plantes cultivées et les animaux domestiqués apparaissent à cette époque: orge, blé, lin, lentille, pois, chèvre, mouton, porc, bœuf et âne au Moyen-Orient il y a 9 500 ans; riz, fève, igname, rave, letchi, canne à sucre, bananier en Asie du Sud-Est il y a 9 000 ans; manioc, maïs, haricot, courge, avocat, ananas, dindon, canard, pomme de terre, quinoa, lama, cochon d'Inde en Amérique centrale et méridionale il y a 6 000 à 7 000 ans; mil, sorgho, riz, palmiste, et d'autres ignames en Afrique il y a 5 000 à 6 000 ans. En Europe, le mode de vie néolithique se déplace depuis le Croissant Fertile oriental, à la faveur de migrations humaines, et le régime de « Déméter » (Patin & Quintana-Murci 2008) à base de pain, fromage, vin et bière atteint l'Europe du Nord il y a environ 6 000 ans.

Le gène *AMY1* contrôle l'amylase, enzyme de digestion de l'amidon, et le nombre de ses copies est proportionnel à son activité dans la salive, là où l'ali-

ment est d'abord mastiqué et rendu plus assimilable; ce nombre de copies varie entre les primates et, en moyenne, les humains en ont trois fois plus que les chimpanzés; il varie aussi selon les populations et les agriculteurs en ont davantage que les chasseurs (Perry *et al.*, 2007); toutefois ce gène ne contrôle pas l'amylase du pancréas, dont la fonction digestive est bien plus importante que celle de la salive. Au cours de l'hominisation, les bulbes et racines riches en amidon ont été une source de calories intéressante (Laden & Wrangham 2005; Hancock *et al.*, 2010); les Hadza, chasseurs-cueilleurs de savane, ainsi que les Européens et les Japonais ont des taux élevés d'amylase salivaire alors que les Pygmées en ont peu, quoiqu'ils mangent des ignames. Fatimah Jackson (1990) a suggéré que les sujets moins sensibles aux glycosides cyanogéniques amers du manioc, auraient un avantage vis-à-vis du paludisme car ces cyanides inhibent le parasite. Naugler (2007) propose que l'hémochromatose, notamment l'allèle HFE C282Y, puisse être une adaptation à un apport en fer diminué dans le régime basé sur les céréales de type Néolithique. Remarquant les vertus antiseptiques des épices et constatant que la cuisine en emploie d'autant plus que le climat est chaud et propice à la multiplication des bactéries, Sherman & Billing (1999) sont allés jusqu'à décrire une gastronomie darwinienne pour expliquer cette coévolution bioculturelle qui peut aussi impliquer la tolérance génétique à certaines de ces molécules, comme la capsaïcine du piment.

Les chasseurs ne boivent pas le lait de leurs proies et la faculté d'assimiler le sucre du lait, le lactose, ce que tous les nourrissons sont capables de faire, se perd après le sevrage, entraînant en cas de consommation des douleurs de ventre et une diarrhée osmotique, l'intolérance au lactose. La lactase, qui coupe le lactose en deux sucres assimilables, persiste à l'âge adulte chez certains peuples d'éleveurs, à la suite d'une coévolution entre une mutation sur le gène de contrôle de l'enzyme et la domestication animale; cette mutation n'est pas la même en Europe où elle survient entre 5 000 et 10 000 ans (Bersaglieri *et al.*, 2004) et en Afrique où on la date entre 3 000 – 7 000 ans (Tishkoff *et al.*, 2007), un bel exemple de convergence évolutive dans l'espèce humaine. D'autres peuples éleveurs n'ont pas bénéficié de la mutation, mais peuvent digérer les yaourts et les fromages car le processus de fermentation suffit à faire disparaître le lactose. La consommation de lait a pu avoir d'autres avantages: dans les pays chauds une source d'hydratation et dans les pays froids, pauvres en vitamine D, une source de calcium (Gerbault *et al.*, 2011).

L'alcool existe dans la nature, il arrive que les primates frugivores en consomment lorsqu'il s'agit de fruits qui ont fermenté (Dudley 2004), comme la marula (*Sclerocarya birrea*), un arbre qui a accompagné la migration bantoue jusqu'en Afrique du Sud. La tolérance à l'alcool est très variable selon les peuples et a une base génétique (Li *et al.*, 2011). L'inactivation enzymatique de ce toxique dans le foie se produit en deux temps : l'ADH (alcool déshydrogénase) convertit l'éthanol en acétaldéhyde et l'ALDH (aldéhyde déshydrogénase) oxyde cet acétaldéhyde en acétate qui s'unit au coenzyme A pour former de l'acétyl-CoA, lequel entre dans de nombreux processus métaboliques au carrefour entre glucides et lipides. Les sujets intolérants à l'alcool ont une réponse ADH forte et une réponse ALDH faible ; de ce fait, ils accumulent l'acétaldéhyde qui envoie un signal en empourprant leur visage (flush facial) ; à l'autre extrême et notamment chez les alcooliques, l'ADH est faible et l'ALDH forte, de sorte que l'éthanol reste actif plus longtemps ce qui facilite l'accoutumance (Osier *et al.*, 2002). Une variante ADH1B, dont l'ancienneté remonterait au Néolithique, est très répandue dans le Sud-Est de la Chine, région où le riz a été domestiqué et bien vite utilisé pour faire une boisson fermentée (Peng *et al.*, 2010).

L'hypertension artérielle a une prévalence de 35 % plus importante chez les Noirs Américains que dans les autres groupes ethniques et c'est également un problème de santé publique important quoique négligé en Afrique (Kurian & Cardarelli 2007). Dans un climat tropical, il est concevable que des mécanismes de rétention du sodium aient été sélectionnés avec la régression de notre pelage et les déplacements en savane, car les pertes en cet électrolyte sont élevées lors de l'évapotranspiration, mais la transplantation dans des contrées plus froides, ou des apports sodés alimentaires excessifs, pourraient expliquer cette émergence ; pour illustrer cette hypothèse, Young *et al.* (2005) ont trouvé un gradient latitudinal net d'un allèle du gène de la protéine Gβ3 qui peut rendre compte de 64 % de la variabilité mondiale de la pression artérielle.

Les aliments salés, sucrés ou gras sont palatables, donc surconsommés, alors que, paradoxalement, ils sont dans l'ensemble nuisibles à la santé. On sait actuellement que le tissu adipeux a un rôle dans la fonction immune, et la sélection de gènes par les agents infectieux pourrait pousser à la consommation de graisses. Par exemple, la protéine membranaire CD36 a, entre autres fonctions, la capacité de transporter les acides gras, d'intervenir dans leur perception gustative (Laugette *et al.*, 2006) et de favoriser la cytoadhésion des hématies dans le neuropaludisme : certaines variantes de ce gène CD36, observées en Afrique, gêneraient

la perception des graisses et conduiraient à la surcharge (Martin *et al.*, 2011). Plus généralement, il y a des raisons de penser que la pathologie infectieuse joue un rôle plus important qu'il n'y paraît dans la genèse des maladies non transmissibles (Cochran *et al.*, 2000). Ainsi, en Papouasie, une tréponématose endémique, le pian, protégerait contre l'athérosclérose, par une action antiphosphorylcholine des anticorps (Agmon-Levin *et al.*, 2009). Sur l'île mélanésienne de Kitava, la relation inverse entre triglycérides et cholestérol HDL est similaire à celle des Occidentaux, mais n'a pas de lien avec la sensibilité à l'insuline, de sorte que les habitants ne sont pas en surpoids (Lindeberg *et al.*, 2003). Selon l'hypothèse du « drifty genotype », l'obésité serait en fait non pas une adaptation, mais un effet du hasard, à partir de l'époque où on n'a plus eu besoin de fuir les prédateurs, circonstance où l'obésité fait courir un risque (Speakman 2007) ; cette idée a été combattue par Prentice *et al.* (2008) qui défendent les gènes économes (« thrifty », d'où le jeu de mot avec « drifty », qui se réfère à la dérive génique).

IV. Adaptation aux pathogènes transmissibles

Les maladies transmissibles ont historiquement constitué la plus forte cause de mortalité et donc la plus importante pression de sélection dans notre espèce. Ce n'est que récemment, et seulement dans les pays développés, qu'elles ont cédé le pas au cancer et aux maladies cardio-vasculaires. Les pathogènes sont évolutifs, et leur tableau clinique ne correspond plus toujours à celui décrit autrefois. Certaines épidémies, en raison de circonstances sociologiques particulières, ont dominé leur époque : lèpre (XIII^e siècle), peste (XIV^e siècle), syphilis (XVI^e siècle), tuberculose (XIX^e siècle), SIDA (XX^e siècle) etc. Elles ont grandi puis régressé même en l'absence de médicaments, comme le montrent la disparition de la lèpre et la fermeture des léproseries à la fin du Moyen Âge, et le recul de la phtisie quelque temps avant l'apparition des antibiotiques. Charles Nicolle, dès 1930, constatait qu'elles peuvent apparaître ou disparaître à la manière d'espèces zoologiques et l'étude de l'évolution de la virulence a fait depuis lors des progrès considérables (Ewald 1994, 2004).

Le cas le plus classique d'une sélection génétique induisant une résistance à un pathogène est celui de la drépanocytose et des thalassémies, parce que c'est l'exemple le plus ancien, évoqué par Haldane dès 1949, et le plus net, puisque

ce sont des gènes à hérédité simple. Ce n'est pas non plus un hasard si cette résistance a été sélectionnée par l'agent du paludisme le plus sévère, *Plasmodium falciparum*, puisque celui-ci est depuis longtemps la plus forte cause de mortalité dans le monde, à l'exception toute récente du SIDA. On connaît à présent de très nombreux polymorphismes sélectionnés par le paludisme (Weatherall 2008). Ceux-ci comprennent des déformations du globule: drépanocytose, sphérocytose, elliptocytose, ovalocytose, des mutations de structure sur la molécule d'hémoglobine (S, C ou E), des défauts de synthèse d'enzymes: déficit en G6PD (Verrelli *et al.*, 2002), ou en pyruvate-kinase (Ayi *et al.*, 2008), des modifications des gènes de régulation (thalassémies). Dans le cas de *Plasmodium vivax*, responsable d'une forme de malaria moins dangereuse, le groupe sanguin Duffy négatif, répandu en Afrique et en Mélanésie, correspond à un défaut, au moins partiel, de fixation du parasite sur le globule rouge. Le polymorphisme des glycophorines, et les Complement Receptor Proteins, notamment la CR1 (CD35), jouent aussi un rôle, ainsi que certains groupes HLA, la cytokine TNF α , ou la protéine CD36 (Bauduer 2012), ce qui montre le pouvoir sélectif de cette maladie, dans le monde tropical et méditerranéen, et même plus au Nord.

Une mutation dite *Leiden* sur le Facteur V de coagulation est responsable du plus grand nombre d'accidents thrombo-emboliques en Europe, mais protégerait aussi de certaines infections bactériennes (Yan & Nelson 2004). Une mutation apparue au sein des ghettos juifs d'Europe à partir du ix^e siècle et qui provoque la maladie de Tay-Sachs, une affection neurologique dégénérative mortelle, conférerait un avantage vis-à-vis de la tuberculose (Frisch *et al.*, 2004); l'allèle C282Y qui cause l'hémochromatose, une surcharge en fer (Distante *et al.*, 2004; Moalem *et al.*, 2002) aurait été sélectionné par les épidémies de peste; les exemples de polymorphisme balancé sont très nombreux, mais c'est dans le domaine des groupes tissulaires HLA que les variations en rapport avec des maladies infectieuses sont les plus étendues (Sanchez-Mazas *et al.*, 2012).

Les groupes sanguins ABO ont été impliqués dans la sensibilité au paludisme (Cserti & Dzik 2007; Uneke 2007), au choléra (Harris *et al.*, 2005) et à bien d'autres agents infectieux à forte mortalité comme la variole ou le VIH; on sait par ailleurs que leur distribution n'est pas indépendante du climat et de la morphologie corporelle (Beals *et al.*, 1992). En ce qui concerne le SIDA, qui est une maladie émergente apparue il y a moins de cent ans, on a pu montrer qu'une mutation sur le gène CCR5 empêchait la fixation du virus sur les lymphocytes; cette mutation est présente chez 15 % des habitants de l'Europe du Nord avec

un gradient décroissant vers le Sud ; cette mutation est ancienne, datant peut-être de 5 000 ans, et sa sélection est évidemment sans rapport avec la présence du VIH ; l'agent sélectif n'a pas été identifié et il pourrait s'agir d'un simple effet de dérive génique (Novembre & Han 2012).

La plupart des études épidémiologiques se focalisent sur une seule maladie, certes bien étudiée, mais non considérée dans son contexte avec les autres maladies. À cet égard, la notion de *pathocénose*, directement issue de l'écologie humaine, constitue un progrès conceptuel. Il s'agit de considérer l'interdépendance complexe entre toutes les maladies présentes dans une population à un moment donné (Grmek 1983, p. 15) : on a donc là un système ayant des propriétés structurales particulières, où la distribution de chaque maladie est influencée par celles de toutes les autres et tend vers l'équilibre dans une situation écologique stable.

V. Adaptation à la vie en société

Le zoologue Desmond Morris (1967, 1969) décrit l'être humain non seulement comme un singe nu, mais aussi un singe qui s'est lui-même enfermé dans un zoo, et c'est ainsi qu'il explique, de façon caricaturale, les désordres sociaux, par un conflit entre une nature humaine restée animale et un milieu jugé factice et inadapté. Il n'en reste pas moins que la majorité des humains vit dans les villes, c'est-à-dire des environnements entièrement artificiels, où température, lumière, et stimuli divers sont en grande partie « fabriqués ». L'étude des adaptations au bruit, aux polluants, au stress, aux perturbations du cycle nyctéméral et à toutes ces conditions que l'on rencontre dans les mégapoles demande des recherches plus approfondies. L'espèce humaine a en outre la particularité d'édicter des lois totalement arbitraires, comme les règles de mariage ou les interdits alimentaires, qui influencent en retour son évolution biologique. Finalement il s'agit ni plus ni moins d'une auto-domestication, un concept ancien en anthropologie, bien développé par Boas au début du xx^e siècle, mais peu utilisé par la suite (Leach 2003), bien que les ethnologues l'aient entrevu, à l'instar de Lévi-Strauss (1958, p. 386) : « les hommes ne se sont pas moins *faits* (souligné par l'auteur) eux-mêmes qu'ils n'ont fait les races de leurs animaux domestiques, avec cette différence que le processus a été moins conscient et volontaire dans le premier cas que dans le second ». En fait, la culture est devenue non pas un relais mais un des modes d'action de l'évolution biologique (Richerson *et al.*, 2010).

Un certain nombre de changements récents, appelés phénomènes séculaires, parce qu'ils sont à l'échelle de quelques siècles, sont observés dans ces sociétés industrielles; un des plus spectaculaires est l'évolution de la taille qui, depuis l'époque de Napoléon, a connu une augmentation continue, seulement ralentie pendant les guerres en Europe. Une des explications est évidemment une amélioration du régime alimentaire, avec notamment les laitages et les sucres rapides, mais on implique aussi un élargissement des cercles de mariage, avec une augmentation de l'hétérozygotie, ou «viguer des hybrides». Un autre phénomène est l'avancement de la maturité sexuelle, que l'on eut repérer précisément grâce à la date des premières règles chez les filles; cette ménarche est ainsi passé de 14 à 11 ans (Sørensen *et al.*, 2012) en Occident, en lien avec une évolution de la masse grasse (Sherar *et al.*, 2007); elle va de pair avec une survenue plus tardive de la ménopause, mais aussi, paradoxalement, une baisse importante de la fécondité qui peut descendre au-dessous du seuil de renouvellement des générations.

Le bien-être psycho-social devient aussi une donnée importante à considérer en santé publique et des connexions entre darwinisme et psychiatrie commencent à s'établir; mais l'adaptation de l'Homme aux grands ensembles urbains et la pathologie que ceux-ci génèrent n'a pas encore été bien intégrée à l'épidémiologie. Un autre aspect à considérer est l'augmentation de la durée de vie, à un point qui n'avait encore jamais été atteint dans notre espèce, en dehors de la survie épisodique de quelques centaines dans les siècles passés. La sénescence signifie la gestion de l'athérosclérose, des cancers ou de la maladie d'Alzheimer (Wick *et al.*, 2003), des affections qui doivent elles aussi bénéficier d'un cadre théorique par rapport à l'évolution (Ljubuncic & Reznick 2009). Pour Nielsen *et al.* (2005) plusieurs des gènes ayant montré une sélection positive forte sont liés à l'immunité humorale et cellulaire, pour la défense contre les virus ainsi que pour un compromis entre apoptose et cancérogenèse.

Conclusion

L'espèce humaine, somatiquement peu spécialisée mais inventive, est adaptée à l'adaptabilité, une qualité qu'on pourrait appeler «adaptitude», un mot inventé par le sociologue Pierre Naville. En raison des bouleversements de notre mode de vie, de notre alimentation, de nos contacts avec les pathogènes et de nos conditions de travail depuis que nous ne vivons plus comme des chasseurs-cueilleurs,

des centaines de gènes ont fait l'objet de modifications durant les cinq à dix derniers millénaires (Voight *et al.*, 2006 ; Williamson 2007). En matière d'adaptation, on est tenté de raisonner par l'absurde, en disant que si nos adaptations ne marchaient pas, nous ne serions tout simplement pas là pour en parler : les respapés de la sélection ne sont après tout que ceux qui ont survécu. Ce risque de raisonnement circulaire est apparu dès la formulation de la théorie darwinienne, de sorte que, pour essayer de trouver un élément objectif, on a mis en avant la notion de contrainte plutôt que de sélection (Ellison & Jasienska 2007). Pour donner un exemple, on peut dire qu'un enfant souffrant de malnutrition s'adapte à la contrainte, non seulement parce que l'énergie limitée dont il dispose ralentira sa croissance, mais aussi parce que, doté d'un organisme de format plus réduit, il aura besoin de moins de nourriture que s'il avait pleinement réalisé son potentiel génétique. C'est là que la frontière entre adaptation et pathologie peut être brouillée : la petite taille n'est pas une maladie à moins qu'elle ne confine au nanisme. Un enjeu important de la recherche consacrée aux adaptations est donc de faire le lien entre génotype et phénotype puisque la sélection naturelle agit non pas sur l'ADN, mais sur l'entité que constitue l'individu ; c'est le domaine d'une nouvelle approche, la phénomique (Houle 2010). La difficulté est que, pour le moment, dans les grandes banques de données génétiques mondiales, il n'y a aucune information sur les phénotypes, un sujet assez mal vu des comités d'éthique (Balaresque *et al.*, 2007). Il faut aussi noter que si, parmi les branches de l'anthropobiologie, la génétique, la paléanthropologie et la bioarchéologie ont beaucoup progressé, l'étude des adaptations a marqué le pas (Steegman 2007 ; Lindee & Ventura Santos 2012), malgré l'engouement qu'avait suscité l'anthropologie physiologique il y a plusieurs décennies (Damon 1975) et le succès des projets de recherche en écologie humaine menés au niveau mondial, tels que le PBI (Programme Biologique International) de 1964 à 1974, qui a généré de très nombreux résultats sur les adaptations humaines. On a peu comparé entre populations les mécanismes endocriniens qui ont joué un rôle déterminant dans l'évolution, comme l'a montré Crockford (2003) pour la fonction thyroïdienne, dans la différenciation des races de chiens, mais également chez l'Homme. Au terme de tous ces processus, la sélection naturelle a conduit à de remarquables adaptations locales qui ont façonné la diversité de notre espèce. Un des enjeux les plus importants auquel doit se consacrer la médecine darwinienne est alors de fournir le cadre théorique pour expliquer pourquoi cette sélection ne nous a pas rendus moins vulnérables aux maux qui nous accablent.

Références

- Agmon-Levin, N., Bat-Sheva, P.K., Barzilai, O., Ram, M., Lindeberg, S., Frostegård, J., Shoenfeld, Y. 2009.** Antitreponemal antibodies leading to autoantibody production and protection from atherosclerosis in Kitavans from Papua New Guinea. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1173: 675-682.
- Aiello, L., Wheeler, P. 1995.** The expensive-tissue hypothesis: the brain and the digestive system in human and primate evolution. *Current Anthropology* 36: 199-221.
- Ashford, R.W. 2000.** Parasites as indicators of human biology and evolution. *Journal of Medical Microbiology* 49: 771-772.
- Ayi, K., Min-Oo, G., Serghides, L., Crockett, M., Kirby-Allen, M., Quirt, I., Gros, P., Kain, K.C. 2008.** Pyruvate kinase deficiency and malaria. *New England Journal of Medicine* 358: 1805-1810.
- Bachmanov, A.A., Beauchamp, G.K. 2007.** Taste receptor genes. *Annual Review of Nutrition* 27: 389-414.
- Bäckhed, F. 2011.** Programming of host metabolism by the gut microbiota. *Annals of Nutrition and Metabolism* 58, Suppl 2: 44-52.
- Bailey, S.W. et Ayling, J.E. 2009.** The extremely slow and variable activity of dihydrofolate reductase in human liver and its implications for high folic acid intake. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 106: 15424-15429.
- Balaresque, P.L., Ballereau, S.J., Jobling, M.A. 2007.** Challenges in human genetic diversity: demographic history and adaptation. *Human Molecular Genetics* 16: R134-R139.
- Barker, D.J.P. 1998.** In utero programming of chronic disease. *Clinical Science* 95: 115-128.
- Bauduer, F., 2012.** Red cell polymorphisms and malaria: an evolutionary approach. *Bulletins et Mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris*, 24, DOI 10.1007/s13219-012-0060-8. 25, 55-64.
- Beall, C.M. 2007.** Two routes to functional adaptation: Tibetan and Andean high-altitude natives. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 104: 8655-8660.
- Beall, C.M., Song, K., Elston, R.C., Goldstein, M.C. 2004.** Higher offspring survival among Tibetan women with high oxygen saturation genotypes residing at 4,000 m. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 101: 14300-14304.
- Beals, K.L., Smith, C.L., Dodd, S.M. 1984.** Brain size, cranial morphology, climate, and time machine. *Current Anthropology* 25: 301-330.

- Beals, K.L., Smith, C.L., Kelso, A.J. 1992.** ABO phenotype and morphology. *Current Anthropology* 33: 221-224.
- Beja-Pereira, A., Luikart, G., England, P.R., Bradley, D.G., Jann, O.C., Bertorelle, G., Chamberlain, A.T., Nunes, T.P., Metodiev, S., Ferrand, N., Erhardt, G. 2003.** Gene-culture coevolution between cattle milk protein genes and human lactase genes. *Nature Genetics* 35: 311-313.
- Berna, F., Goldberg, P., Horwitz, L.K., Brink, J., Holt, S., Bamford, M., Chazan, M. 2012.** Microstratigraphic evidence of in situ fire in the Acheulean strata of Wonderwerk Cave, Northern Cape province, South Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109: E1215-1220.
- Bersaglieri, T., Sabeti, P.C., Patterson, N., Vanderploeg, T., Schaffner, S.F., Drake, J.A., Rhodes, M., Reich, D.E., Hirschhorn, J.N. 2004.** Genetic signatures of strong recent positive selection at the lactase gene. *American Journal of Human Genetics* 74: 1111-1120.
- Bigham, A., Bauchet, M., Pinto, D., Mao, X., Akey, J.M., Mei, R., Scherer, S.W., Julian, C.G., Wilson, M.J., López Herráez, D., Brutsaert, T., Parra, E.J., Moore, L.G., Shriver, M.D. 2010.** Identifying signatures of natural selection in Tibetan and Andean populations using dense genome scan data. *Plos Genetics* 6(9): e1001116.
- Bonilla, C., Boxill, L.A., Donald, S.A., Williams, T., Sylvester, N., Parra, E.J., Dios, S., Norton, H.L., Shriver, M.D., Kittles, R.A. 2005.** The 8818G allele of the agouti signaling protein (ASIP) gene is ancestral and is associated with darker skin color in African Americans. *Human Genetics* 116: 402-406.
- Brown, E.A. 2012.** Genetic explorations of recent human metabolic adaptations: hypotheses and evidence. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, doi: 10.1111/j.1469-185X.87: 838-855.
- Bufe, B., Breslin, P., Kuhn, C., Reed, D.R., Tharp, C., Slack, J.P., Kim, U., Drayna, D., Meyerhof, W. 2005.** The molecular basis of individual differences in Phenylthiocarbamide and Propylthiouracil bitterness perception. *Current Biology* 15: 322-327.
- Burbano, H.A., Green, R.E., Maricic, T., Lalueza-Fox, C., de la Rasilla, M., Rosas, A., Kelso, J., Pollard, K.S., Lachmann, M., Pääbo, S. 2012.** Analysis of human accelerated DNA regions using archaic hominin genomes. *Plos One* 7(3): e32877.
- Caldwell, E.F., Mayor, L.R., Thomas, M.G., Danpure, C.J. 2004.** Diet and the frequency of the alanine: glyoxylate aminotransferase Pro11Leu polymorphism in different human populations. *Human Genetics* 115: 504-509.
- Cochran, G.M., Ewald, P.W., Cochran, K.D. 2000.** Infectious causation of disease: an evolutionary perspective. *Perspectives in Biology and Medicine* 43: 406-448.

- Colagiuri, S., Miller, J.C. 2002.** The «carnivore connection»-evolutionary aspects of insulin resistance. *European Journal of Clinical Nutrition* 56: 30-35.
- Coon C.S. 1982.** *Racial Adaptations*. Chicago, Nelson Hall.
- Coop, G., Pickrell, J.K., Novembre, J., Kudaravalli, S., Li, J., Absher, D., Myers, R.M., Cavall-Storza, L.L., Feldman, M.W., Pritchard, J.K. 2009.** The role of geography in human adaptation. *PLoS Genetics* 5(6): e1000500.
- Crockford, S.J. 2003.** Thyroid rhythm phenotypes and hominid evolution: a new paradigm implicates pulsatile hormone secretion in speciation and adaptation changes. *Comparative Biochemistry and Physiology A* 135: 105-129.
- Cserti, C.M., Dzik, W.H. 2007.** The ABO blood group system and *Plasmodium falciparum* malaria. *Blood* 110: 2250-2258.
- Damon, A. 1975.** *Physiological Anthropology*. New York, Oxford University Press.
- De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J.B., Massart, S., Collini, S., Pieraccini, G., Lionetti, P. 2010.** Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 107: 14691-14696.
- Dethlefsen, L., Huse, S., Sogin, M.L., Relman, D.A. 2008.** The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biology* 6(11): e280.
- Distante, S., Robson, K., Graham-Campbell, J., Arnaiz-Villena, A., Brissot, P., Worwood, M., 2004.** The origin and spread of the HFE-C282Y haemochromatosis mutation. *Human Genetics* 115: 269-279.
- Dudley, R. 2004.** Ethanol, fruit ripening, and the historical origins of human alcoholism in primate frugivory. *Integrative and Comparative Biology* 44: 315-323.
- Edwards, A.W.F. 2003.** Human genetic diversity: Lewontin's fallacy. *BioEssays* 25: 798-801.
- Ellison, P.T., Jasienska, G. 2007.** Constraint, pathology, and adaptation: how can we tell them apart? *American Journal of Human Biology* 19: 622-630.
- Engelman, C.D., Fingerlin, T.E., Langefeld, C.D., Hicks, P.J., Rich, S.S., Wagenknecht, L.E., Bowden, D.W., Norris, J.M. 2008.** Genetic and environmental determinants of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels in Hispanic and African Americans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93: 3381-3388.
- Evans, P.D., Gilbert, S.L., Mekel-Bobrov, N., Vallender, E.J., Anderson, J.R., Vaez-Azizi, L.M., Tishkoff, S.A., Hudson, R.R. Lahn, B.T. 2005.** Microcephalin, a gene regulating brain size, continues to evolve adaptively in humans. *Science* 309: 1717-1720.

- Ewald, P.W. 1994.** *Evolution of Infectious Disease*. New York, Oxford University Press.
- Ewald, P.W. 2004.** Evolution of virulence. *Infectious Disease Clinics of North America* 18: 1-15.
- Faeh, D., Gutzwiller, F., Bopp, M., le Swiss National Cohort Study Group. 2009.** Lower mortality from coronary heart disease and stroke at higher altitudes in Switzerland. *Circulation* 120: 495-501.
- Finch, C.E., Stanford, C.B. 2004.** Meat-adaptive genes and the evolution of slower aging in humans. *Quarterly Review of Biology* 79: 3-50.
- Frisancho, A.R. 1993.** *Human Adaptation and Accommodation*. Ann Arbor, MI, University of Michigan Press.
- Frisancho, A.R., 2009.** Developmental adaptation : where we go from here. *American Journal of Human Biology* 21 : 694-703.
- Frisch, A., Colombo, R., Michaelovsky, E., Karpati, M., Goldman, B., Peleg, L. 2004.** Origin and spread of the 1278insTATC mutation causing Tay-Sachs disease in Ashkenazi Jews : genetic drift as a robust and parsimonious hypothesis. *Human Genetics* 114: 366-376.
- Froment, A. 1992.** La différenciation morphologique de l'Homme moderne : congruence entre forme du crâne et répartition géographique du peuplement. *Comptes-Rendus de l'Académie des Sciences* 315 III: 323-329.
- Froment, A. 1997a.** Une approche écoanthropologique de la santé publique. *Nature, Sciences, Sociétés* 5: 5-11.
- Froment, A. 1997b.** Écologie humaine et médecine tropicale. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* 90: 131-138.
- Froment, A. 2012.** Évolution humaine et rayonnement solaire. Dans J.M. Bonnet-Bidaud, A. Froment, P. Moureaux et A. Petit (dirs), *Le Soleil dans la Peau*. Paris, Robert Laffont, pp. 49-85.
- Gerbault, P., Liebert, A., Itan, Y., Powell, A., Currat, M., Burger, J., Swallow, D.M., Thomas, M.G. 2011.** Evolution of lactase persistence : an example of human niche construction. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B* 366: 863-877.
- Giovannucci, E., Liu, Y., Rimm, E.B., Hollis, B.W., Fuchs, C.S., Stampfer, M.J., Willett, W.C. 2006.** Prospective study of predictors of Vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *Journal of the National Cancer Institute* 98: 451-459.
- Gluckman, P.D., Hanson, M.A., Beedle, A.S. 2007.** Early life events and their consequences for later disease : a life history and evolutionary perspective. *American Journal of Human Biology* 19: 1-19.
- Gomila, J. 1976.** Définir la population. Dans A. Jacquard (dir.), *L'Étude des Isolats, Espoirs et Limites*. Paris, EPHE-INED, pp. 5-36.

- Grant, W.B. 2002.** An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 94: 1867-1875.
- Grmek, M. 1983.** *Les maladies à l'aube de la civilisation occidentale*. Paris, Payot.
- Hales, C.N., Barker, D.J. 2001.** The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin* 60: 5-20.
- Hancock, A.H., Witonsky, D.B., Ehler, E., Alkorta-Aranburu, G., Beall, C.M., Gebremedhin, A., Sukernik, R., Utermann, G., Pritchard, J., Coop, G., Di Rienzo, A. 2010.** Human adaptations to diet, subsistence, and ecoregion are due to subtle shifts in allele frequency. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 107: 8924-8930.
- Hancock, A.H., Clark, V.J., Qian, Y., Di Rienzo, A. 2011a.** Population genetic analysis of the uncoupling proteins supports a role for UCP3 in human cold resistance. *Molecular Biology and Evolution* 28: 601-614.
- Hancock, A.H., Witonsky, D.B., Alkorta-Aranburu, G., Beall, C.M., Gebremedhin, A., Sukernik, R., Utermann, G., Pritchard, J., Coop, G., Di Rienzo, A. 2011b.** Adaptations to climate-mediated selective pressures in humans. *Plos Genetics* 7(4): e1001375.
- Harding R.M., Healy E., Ray A.J., Ellis N.S., Flanagan N., Todd C., Dixon, C., Sajantila, A., Jackson, I.J., Birch-Machin, M.A., Rees, J.L. 2000.** Evidence for variable selective pressures at MC1R. *American Journal of Human Genetics* 66: 1351-1361.
- Harris, J.B., Khan, A.I., LaRocque, R.C., Dorer, D.J., Chowdhury, F., Faruque, A.S., Sack, D.A., Ryan, E.T., Qadri, F., Calderwood, SB. 2005.** Blood group, immunity, and risk of infection with *Vibrio cholerae* in an area of endemicity. *Infection and Immunity* 73: 7422-7427.
- Hawks, J., Wang, E.T., Cochran, G.M., Harpending, H.C., Moyzis, R.K. 2007.** Recent acceleration of human adaptive evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 104: 20753-20758.
- Haygood, R., Fedrigo, O., Hanson, B., Yokoyama, K.D., Wray, GA. 2007.** Promoter regions of many neural- and nutrition-related genes have experienced positive selection during human evolution. *Nature Genetics* 39: 1140-1144.
- Hiernaux, J. 1982.** *Man in the Heat, High Altitude, and Society*. Springfield, Ill: C.C. Thomas.
- Holden, J.E., Stone, C.K., Clark, C.M., Brown, W.D., Nickles, R.J., Stanley, C., Hochachka, P.W. 1995.** Enhanced cardiac metabolism of plasma glucose in high-altitude natives: adaptation against chronic hypoxia. *Journal of Applied Physiology* 79: 222-228.
- Houle, D. 2010.** Numbering the hairs on our heads: the shared challenge and promise of phenomics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 107 Suppl 1: 1793-1799.

Howells, W.W. 1995. Who's who in skulls. Ethnic identification of crania from measurements. *Papers of the Peabody Museum of Archaeology and Ethnology*, vol. 82, Harvard University.

Izagirre, N., Garcia, I., Junquera, C., de la Rúa, C., Alonso, S. 2006. A scan for signatures of positive selection in candidate loci for skin pigmentation in humans. *Molecular Biology and Evolution* 23: 1697-1706.

Jablonski, N.G., Chaplin G. 2000. The evolution of human skin coloration. *Journal of Human Evolution* 39: 57-106.

Jablonski, N.G., Chaplin, G. 2010. Human skin pigmentation as an adaptation to UV radiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 107: 8962-8968.

Jablonski, N.G., Chaplin, G. 2012. Human skin pigmentation, migration and disease susceptibility. *Philosophical Transactions of the Royal Society, B* 367: 785-792.

Jackson, F. 1990. Two evolutionary models for the interactions of dietary organic cyanogens, hemoglobins, and falciparum malaria. *American Journal of Human Biology* 2: 521-532.

Jannot, A.S., Meziani, R., Bertrand, G., Gérard, B., Descamps, V., Archimbaud, A., Picard, C., Ollivaud, L., Basset-Seguin, N., Kerob, D., Lanternier, G., Lebbe, C., Saiag, P., Crickx, B., Clerget-Darpoux, F., Grandchamp, B., Soufir, N., la Melan Cohort. 2005. Allele variations in the OCA2 gene (pink eyed-dilution locus) are associated with genetic susceptibility to melanoma. *European Journal of Human Genetics* 13: 913-920.

Kamboh, M.I., Ferrell, R.E. 1986. Ethnic variation in vitamin D-binding protein (GC): a review of isoelectric focusing studies in human populations. *Human Genetics* 72: 281-293.

Kaplan, H., Hill, K., Lancaster, J., Hurtado, A.M. 2000. A Theory of Human Life History evolution: diet, intelligence, and longevity. *Evolutionary Anthropology* 9: 156-185.

Khan, R., Razib Khan, B.S. 2010. Diet, disease and pigment variation in humans. *Medical Hypotheses* 75: 363-367.

Kim, J.W., Simmer, J.P., Hart, T.C., Hart, P.S., Ramaswami, M.D., Bartlett, J.D., Hu, J.C. 2005. MMP-20 mutation in autosomal recessive pigmented hypomaturation amelogenesis imperfecta. *Medical Genetics* 42: 271-275.

Kurian, A.K., Cardarelli, K.M. 2007. Racial and ethnic differences in cardiovascular disease risk factors: a systematic review. *Ethnicity and Disease* 17: 143-152.

Kuzawa, C.W. 2007. Developmental origins of life history: growth, productivity, and reproduction. *American Journal of Human Biology* 19: 654-661.

- Kuzawa, C.W., Thayer, Z.M. 2011.** Timescales of human adaptation: the role of epigenetic processes. *Epigenomics* 3: 221-234.
- Laden, G., Wrangham, R. 2005.** The rise of the hominids as an adaptive shift in fallback foods: plant underground storage organs (USOs) and australopith origins. *Journal of Human Evolution* 49: 482-498.
- Lalueza-Fox, C., Römpler, H., Caramelli, D., Stäubert, C., Catalano, G., Hughes, D., Rohland, N., Pilli, E., Longo, L., Condemi, S., de la Rasilla, M., Fortea, J., Rosas, A., Stoneking, M., Schöneberg, T., Bertranpetit, J., Hofreiter, M. 2007.** A Melanocortin 1 Receptor allele suggests varying pigmentation among Neanderthals. *Science* 318: 1453-1455.
- Lamason, R.L., Mohideen, M.A., Mest, J.R., Wong, A.C., Norton, H.L., Aros, M.C., Jurynech, M.J., Mao, X., Humphreville, V.R., Humbert, J.E., Sinha, S., Moore, J.L., Jagadeeswaran, P., Zhao, W., Ning, G., Makalowska, Z., McKeigue, P.M., O'donnell, D., Kittles, R., Parra, E.J., Mangini, N.J., Grunwald, D.J., Shriver, M.D., Canfield, V.A., Cheng, K.C. 2005.** SLC24A5, a putative cation exchanger, affects pigmentation in zebrafish and humans. *Science* 310: 1782-1786.
- Lao, O., Van Duijn, K., Kersbergen, P., de Knijff, P., Kayser, M. 2006.** Proportioning whole-genome SNP diversity for the identification of geographic population structure and genetic ancestry. *American Journal of Human Genetics* 78: 680-690.
- Laugerette, F., Gaillard, D., Passilly-Degrace, P., Niot, I., Besnard, P. 2006.** Do we taste fat? *Biochimie* 89: 265-269.
- Leach, H.M. 2003.** Human domestication reconsidered. *Current Anthropology* 44: 349-368.
- Leonard, W.R., Robertson, M.L., Snodgrass, J.J., Kuzawa, C.W. 2003.** Metabolic correlates of hominid brain evolution. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology* 136: 5-15.
- Lévi-Strauss, C. 1958.** *Anthropologie Structurale*. Paris, Plon.
- Lewontin, R.C. 1972.** The apportionment of human diversity. *Evolutionary Biology* 6: 381-398.
- Ley, R.E., Hamady, M., Lozupone, C., Turnbaugh, P., Ramey, R.R., Bircher, J.S., Schlegel, M.L., Tucker, T.A., Schrenzel, M.D., Knight, R., Gordon J.I. 2008.** Evolution of mammals and their gut microbes. *Science* 320: 1647-1651.
- Li, H., Gu, S., Han, Y., Xu, Z., Pakstis, A.J., Jin, L. Kidd, J.R., Kidd, K.K. 2011.** Diversification of the ADH1B gene during expansion of modern humans. *Annals of Human Genetics* 75: 497-507.
- Lindeberg, S. 2012.** Paleolithic diets as a model for prevention and treatment of Western disease. *American Journal of Human Biology* 24: 110-115.

- Lindeberg, S., Ahrén, B., Nilsson, A., Cordain, L., Nilsson-Ehle, P., Vessby, B. 2003.** Determinants of serum triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol in traditional Trobriand Islanders: the Kitava Study. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 63: 175-180.
- Lindee, S., Ventura Santos, R. 2012.** The biological anthropology of living human populations: world histories, national styles, and international networks: an introduction to supplement 5. *Current Anthropology* 53(S5): S3-S16.
- Liu, P.T., Stenger, S., Tang, D.H., Modlin, R.L. 2007.** Vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *Journal of Immunology* 179: 2060-2063.
- Ljubuncic, P., Reznick, A.Z. 2009.** The evolutionary theories of aging revisited – A mini-review. *Gerontology* 55: 205-216.
- Martin, C., Chevrot, M., Poirier, H., Passilly-Degrace, P., Niot, I., Besnard, P. 2011.** CD36 as a lipid sensor. *Physiology and Behavior* 105: 36-42.
- Miller, J.C., Colagiuri, S. 1994.** The carnivore connection: dietary carbohydrate in the evolution of NIDDM. *Diabetologia* 37: 1280-1286.
- Milot, E., Mayer, F.M., Nussey, D.H., Boisvert, M., Pelletier, F., Réale, D. 2011.** Evidence for evolution in response to natural selection in a contemporary human population. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 108: 17040-17045.
- Moalem, S., Percy, M.E., Kruck, T.P.A., Gelbart, R.R. 2002.** Epidemic pathogenic selection: an explanation for hereditary hemochromatosis? *Medical Hypotheses* 59: 325-329.
- Montmayeur, J.P., Liberles, S.D., Matsunami, H., Buck, L.B. 2001.** A candidate taste receptor gene near a sweet taste locus. *Nature Neuroscience* 4: 492-498.
- Morris, D. 1967.** *Le Singe Nu*. Paris, Le Livre de Poche.
- Morris, D. 1969.** *Le Zoo Humain*. Paris, Le Livre de Poche.
- Naugler, C. 2008.** Hemochromatosis: a Neolithic adaptation to cereal grain diets. *Medical Hypotheses* 70: 691-692.
- Neel, J.V. 1999.** The « thrifty genotype » in 1998. *Nutrition Reviews* 57: S2-9.
- Nicolle, C.H. 1930.** *Naissance, vie et mort des maladies infectieuses*. Paris, Félix Alcan.
- Nielsen, R., Bustamante, C., Clark, A.G., Glanowski, S., Sackton, T.B., Hubisz, M.J., Fledel-Alan, A., Tanenbaum, D.M., Civello, D., White, T.J., Sninsky, J.J., Adams, M.D., Cargill, M. 2005.** A scan for positively selected genes in the genomes of humans and chimpanzees. *PLoS Biology* 3: e170.
- Noback, M., Harvati, K., Spoor, F. 2011.** Climate-related variation of the human nasal cavity. *American Journal of Physical Anthropology* 145: 599-614.

- Norton, H.L., Kittles, R.A., Parra, E., McKeigue, P., Mao, X., Cheng, K., Canfield, V.A., Bradley, D.G., McEvoy, B., Shriver, M.D. 2007.** Genetic evidence for the convergent evolution of light skin in Europeans and East Asians. *Molecular Biology and Evolution* 24: 710-722.
- Novembre, J., Han, E. 2012.** Human population structure and the adaptive response to pathogen-induced selection pressures. *Philosophical Transactions of the Royal Society, B* 367: 878-886.
- Osier, M.V., Pakstis, A.J., Soodyall, H., Comas, D., Goldman, D., Odunsi, A., Okonofua, F., Parnas, J., Schulz, L.O., Bertranpetit, J., Bonne-Tamir, B., Lu, R.B., Kidd, J.R., Kidd, K.K. 2002.** A global perspective on genetic variation at the ADH genes reveals unusual patterns of linkage disequilibrium and diversity. *American Journal of Human Genetics* 71: 84-99.
- Patin, E., Quintana-Murci, L. 2008.** Demeter's legacy: rapid changes to our genome imposed by diet. *Trends in Ecology and Evolution* 23: 56-59.
- Peng, Y., Shi, H., Qi, X.B., Xiao, C.J., Zhong, H., Ma, R.L., Su, B. 2010.** The ADH1B Arg47His polymorphism in East Asian populations and expansion of rice domestication in history. *BMC Evolutionary Biology* 10: 15.
- Perry, G.H., Dominy, N.J., Claw, K.G., Lee, A.S., Fiegler, H., Redon, R., Werner, J., Villanea, F.A., Mountain, J.L., Misra, R., Carter, N.P., Lee, C., Stone, A.C. 2007.** Diet and the evolution of human amylase gene copy number variation. *Nature Genetics* 39: 1256-1260.
- Prentice, A.M. 2005.** Early influences on human energy regulation: thrifty genotypes and thrifty phenotypes. *Physiology and Behavior* 86: 640-645.
- Prentice, A.M., Hennig, B.J., Fulford, A.J. 2008.** Evolutionary origins of the obesity epidemic: natural selection of thrifty genes or genetic drift following predation release? *International Journal of Obesity* 32: 1607-1610.
- Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K.S., Manichanh, C., Nielsen, T., Pons, N., Levenez, F., Yamada, T., Mende, D.R., Li, J., Xu, J., Li, S., Li, D., Cao, J., Wang, B., Liang, H., Zheng, H., Xie, Y., Tap, J., Lepage, P., Bertalan, M., Batto, J.M., Hansen, T., Le Paslier, D., Linneberg, A., Nielsen, H.B., Pelletier, E., Renault, P., Sicheritz-Ponten, T., Turner, K., Zhu, H., Yu, C., Li, S., Jian, M., Zhou, Y., Li, Y., Zhang, X., Li, S., Qin, N., Yang, H., Wang, J., Brunak, S., Doré, J., Guarner, F., Kristiansen, K., Pedersen, O., Parkhill, J., Weissenbach, J., MetaHIT Consortium, Bork, P., Ehrlich, S.D., Wang, J. 2010.** A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464: 59-65.
- Raymond, M. 2012.** *Pourquoi Je N'ai Pas Inventé la Roue*. Paris, Odile Jacob.

- Relethford, J.H. 2002.** Apportionment of global human genetic diversity based on craniometrics and skin color. *American Journal of Physical Anthropology* 118: 393-398.
- Richerson, P.J., Boyd, R., Henrich, J. 2010.** Gene-culture coevolution in the age of genomics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 107: 8985-8992.
- Robins, A.H. 2009.** The evolution of light skin color: role of vitamin D disputed. *American Journal of Physical Anthropology* 139: 447-450.
- Rogers, A.R., Iltis, D., Wooding, S. 2004.** Genetic variation at the MC1R locus and the time since loss of human body hair. *Current Anthropology* 45: 105-108.
- Ruff, C.B. 1994.** Morphological adaptations to climate in modern and fossil hominids. *Yearbook of Physical Anthropology* 37: 65-107.
- Sales, M. 2010.** *Influence du Climat sur la Forme du Corps Humain*. Étude de la Collection du MNHN. Mémoire de Master 1 SDUEE, Université Paris 6.
- Sanchez-Mazas, A., Lemaître, J.-F., Currat, M. 2012.** Distinct evolutionary strategies of human leucocyte antigen loci in pathogen-rich environments. *Philosophical Transactions of the Royal Society B* 367: 830-839.
- Sherar, L.B., Baxter-Jones, A.D., Mirwald, R.L. 2007.** The relationship between body composition and onset of menarche. *Annals of Human Biology* 34: 673-677.
- Sherman, W.P., Billing, J. 1999.** Darwinian gastronomy: why we use spices. *Bioscience* 49: 453-463.
- Shi, H., Tan, S.J., Zhong, H., Hu, W., Levine, A., Xiao, C., Peng, Y., Qi, X.B., Shov, W.H., Ma, R.L., Li, Y., Su, B., Lu, X. 2009.** Winter temperature and UV are tightly linked to genetic changes in the p53 tumor suppressor pathway in Eastern Asia. *American Journal of Human Genetics* 84: 534-541.
- Shi, H., Su, B. 2010.** Molecular adaptation of modern human populations. *International Journal of Evolutionary Biology*, doi 2011-484769.
- Soejima, M., Tachida, H., Ishida, T., Sano, A., Koda, Y. 2006.** Evidence for recent positive selection at the human AIM1 locus in a European population. *Molecular Biology and Evolution* 23: 179-188.
- Sørensen, K., Mouritsen, A., Aksglaede, L., Hagen, C.P., Mogensen, S.S., Juul, A. 2012.** Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Hormone Research in Paediatrics* 77: 137-145.
- Speakman, J.R., 2007.** A nonadaptive scenario explaining the genetic predisposition to obesity: the «predation release» hypothesis. *Cell Metabolism* 6: 5-12.
- Stacey, S.N., Sulem, P., Masson, G., Gudjonsson, S.A., Thorleifsson, G., Jakobsdottir, M., Sigurdsson, A., Gudbartsson, D.F., Sigurgeirsson, B., Benediktsdottir, K.R. 2009.** New common variants affecting susceptibility to basal cell carcinoma. *Nature Genetics* 41: 909-914.

- Stegmann, A.T. Jr. 2007.** Human cold adaptation: an unfinished agenda. *American Journal of Human Biology* 19: 218-227.
- Stock, J.T. 2008.** Are humans still evolving? *EMBO Reports* 9: S51-S54.
- Tishkoff, S.A., Reed, F.A., Ranciaro, A. Voight, B.F., Babbitt, C.C., Silverman, J.S., Powell, K., Mortensen, H.M., Hirbo, J.B., Osman, M., Ibrahim, M., Omar, S.A., Lema, G., Nyambo, T.B., Gori, J., Bumpstead, S., Pritchard, J.K., Wray, G.A., Deloukas, P. 2007.** Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nature Genetics* 39: 31-40.
- Uneke, C.J. 2007.** Plasmodium falciparum malaria and ABO blood group: is there any relationship? *Parasitology Research* 100: 759-765.
- Ungar, P.S., Grine, F.E., Teaford, M.F., El Zaatari, S. 2006.** Dental microwear and diets of African early Homo. *Journal of Human Evolution* 50: 78-95.
- Verrelli, B.C., Mcdonald, J.H., Argyropoulos, G., Destro-Bisol, G., Froment, A., Drousiotou, A., Lefranc, G., Helal, A.N., Loiselet, J., Tishkoff, S.A. 2002.** Evidence for balancing selection from nucleotide sequence analyses of Human G6PD. *American Journal of Human Genetics* 71: 1112-1128.
- Voight, B.F., Kudaravalli, S., Wen, X., Pritchard, J.K. 2006.** A map of recent positive selection in the human genome. *Plos Biology* 4(3): e72.
- Wang, E.T., Kodama, G., Baldi, P., Moyzis, R.K. 2006.** Global landscape of recent inferred Darwinian selection for *Homo sapiens*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 103: 135-140.
- Wang, T.J., Zhang, F., Richards, J.B., Kestenbaum, B., Van Meurs, J.B., Berry, D., Kiel, D.P., Stretten, E.A., Ohlsson, C., Koller, D.L., Peltonen, L., Cooper, J.D., O'Reilly, P.F., Houston, D.K., Glazer, N.L., Vandenput, L., Peacock, M., Shi, J., Rivadeneira, F., McCarthy, M.I., Anneli, P., de Boer, I.H., Mangino, M., Kato, B., Smyth, D.J., Booth, S.L., Jacques, P.F., Burke, G.L., Goodarzi, M., Cheung, C.-L., Wolf, M., Rice, K., Goltzman, D., Hidiroglou, N., Ladouceur, M., Wareham, N.J., Hocking, L.J., Hart, D., Arden, N.K., Cooper, C., Malik, S., Fraser, W.D., Hartikainen, A.-L., Zhai, G., Macdonald, H.M., Forouhi, N.G., Loos, R.J.F., Reid, D.M., Hakim, A., Dennison, E., Liu, Y., Power, C., Stevens, H.E., Jaana, L., Vasan, R.S., Soranzo, N., Bojunga, J., Psaty, B.M., Lorentzon, M., Foroud, T., Harris, T.B., Hofman, A., Jonsson, J.-O., Cauley, J.A., Uitterlinden, A.G., Gibson, Q., Jarvelin, M.-R., Karasik, D., Siscovick, D.S., Econs, M.J., Kritchevsky, S.B., Florez, J.C., Todd, J.A., Dupuis, J., Hypponen, E., Spector, T.D. 2010.** Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet* 376: 180-188.

- Wang, X., Thomas, S.D., Zhang, J. 2004.** Relaxation of selective constraint and loss of function in the evolution of human bitter taste receptor genes. *Human Molecular Genetics* 13: 2671-2678.
- Washburn, S.C. 1952.** The strategy of physical anthropology. Dans S. Tax (Dir.) *Anthropology Today*, 1962, Chicago, University of Chicago Press, pp. 1-14.
- Weatherall, D.J. 2008.** Genetic variation and susceptibility to infection : the red cell and malaria. *British Journal of Haematology* 141 : 276-286.
- Weisberg, P., Scanlon, K.S., Li, R., Cogswell, M.E. 2004.** Nutritional rickets among children in the U.S.: review of cases reported between 1986 and 2003. *American Journal of Clinical Nutrition* 80: 1697S-705S.
- Wells, J.C.K. 2011.** The Thrifty Phenotype: an adaptation in growth or metabolism? *American Journal of Human Biology* 23: 65-75.
- Wick, G., Berger, P., Jansen-Dürr, P., Grubeck-Loebenstein, B. 2003.** A Darwinian-evolutionary concept of age-related diseases. *Experimental Gerontology* 38: 13-25.
- Williamson, S.H. 2007.** Localizing recent adaptive evolution in the human genome. *Plos Genetics* 3(6): e90.
- Wooding, S. 2006.** Phenylthiocarbamide: a 75-year adventure in genetics and natural selection. *Genetics* 172: 2015-2023.
- Wrangham, R. 2009.** *Catching Fire. How Cooking Made Us Human*. New York, Perseus Books.
- Yan, S.B., Nelson, D.R. 2004.** Effect of factor V Leiden polymorphism in severe sepsis and on treatment with recombinant human activated protein C. *Critical Care Medicine* 32: S239-S246.
- Yildirim, S., Yeoman, C.J., Sipos, M., Torralba, M., Wilson, B.A., Goldberg, T.L., Stumpf, R.M., Leigh, S.R., White, B.A., Nelson, K.E. 2010.** Characterization of the fecal microbiome from non-human wild primates reveals species specific microbial communities, *PLoS One* 5: e13963.
- Young, J.H., Chang, Y.P., Kim, J.D., Chrétien, J.P., Klag, M.J., Levine, M.A., Ruff, C.B., Wang, N.Y., Chakravarti, A. 2005.** Differential susceptibility to hypertension is due to selection during the out-of-Africa expansion. *PLoS Genetics* 1: e82.
- Yuasa, I., Umetsu, K., Watanabe, G., Nakamura, H., Endoh, M., Irizawa, Y. 2004.** MATP polymorphisms in Germans and Japanese: The L374F mutation as a population marker for Caucasoids. *International Journal of Legal Medicine* 118: 364-366.

GLOSSAIRE

Adaptation : variant phénotypique qui présente la valeur sélective la plus élevée au sein d'un ensemble donné de variants dans un environnement donné.

Adipocytes : cellules présentes dans les tissus adipeux, spécialisées dans le stockage de la graisse.

Adrénergique : qui agit par l'intermédiaire de l'adrénaline.

Alcaloïdes : molécules organiques hétérocycliques azotées basiques pouvant avoir une activité pharmacologique.

Allèle : désigne les différentes versions d'un même gène. Chaque allèle se différencie par une ou plusieurs différences de la séquence de nucléotides. Ces différences apparaissent par mutation au cours de l'histoire de l'espèce, ou par recombinaison génétique. Tous les allèles d'un gène occupent le même locus (emplacement) sur un même chromosome.

Anamnestic : signes à l'aide desquels on identifie ce qui a précédé la maladie (son histoire).

Anaphylaxie : réaction allergique sévère et rapide. Il s'agit d'une hypersensibilité de type 1.

Anastomose : connexion entre deux structures, organes ou espaces. Il s'agit en général de connexions entre vaisseaux sanguins, ou d'autres structures tubulaires telles une boucle de l'intestin.

Angor : angine de poitrine, symptôme cardiaque se manifestant par une douleur thoracique résultant d'un manque d'apport d'oxygène au myocarde, le plus souvent secondaire à une diminution du débit sanguin dans une artère coronaire.

Apparemment : lien entre deux individus ou groupe d'individus ayant une partie de leurs gènes en communs. L'apparemment entre deux individus x et y est synonyme de degré de parenté, et se mesure par le coefficient de parenté, c'est-à-dire la probabilité qu'à un locus quelconque, un allèle tiré au hasard chez un individu x et un allèle tiré au hasard chez un individu y soient identiques par ascendance.

Aseptie : méthode de protection destinée à empêcher les germes d'infecter un organisme ou un élément inerte (matériel chirurgical par exemple).

Athérosclérose : se caractérise par le dépôt d'une plaque de lipides (athérome) sur la paroi des artères, entraînant par la suite sa lésion (sclérose). L'athérosclérose est à l'origine de bon nombre de maladies cardiovasculaires.

Auto-organisation : morphogenèse de motifs complexes hors équilibre thermodynamique.

Autosomes : chromosomes non sexuels.

- Caractère**: tout attribut observable d'un organisme, pouvant exister sous différentes formes appelées « états ». Par exemple, chaque colonne d'un alignement de séquence, encore appelée « position » ou « site » constitue un caractère moléculaire.
- Carcinogène**: capable de provoquer le cancer.
- Catabolisme**: ensemble des réactions de dégradations moléculaires de l'organisme. Il est le contraire de l'anabolisme, ensemble des réactions de synthèse. Le catabolisme et l'anabolisme sont les deux composantes du métabolisme.
- Chikungunya**: maladie infectieuse tropicale, due à un arbovirus de la famille des Togaviridae, transmise par des moustiques du genre *Aedes*. Elle occasionne de très fortes douleurs articulaires associées à une raideur, ce qui donne aux patients infectés une attitude courbée très caractéristique.
- Chimie**: théorie du siècle des lumières qui tente d'expliquer tous les phénomènes naturels par des causes chimiques.
- Cholestérol**: lipide de la famille des stérols qui joue un rôle central dans de nombreux processus biochimiques.
- Cis**: une séquence cis est une séquence d'ADN capable de moduler l'expression d'un gène présent (en général) sur le même chromosome. La notion de séquence cis s'oppose à celle de facteur trans.
- Coefficient de sélection**: différence entre la valeur sélective moyenne d'un allèle ou d'un génotype donné et celle d'un allèle ou génotype de référence.
- Coévolution**: évolution conjointe de deux (ou plusieurs) espèces en interactions, chacune évoluant en réponse à la sélection imposée par l'autre.
- Compromis**: compensation entre deux facteurs, traits ou entités que l'on ne peut pas maximiser simultanément. L'augmentation de la valeur d'un facteur se fera au détriment de la valeur de l'autre. On peut mesurer l'intensité d'un compromis en analysant la forme de la régression entre les facteurs impliqués. Un exemple ayant fait l'objet de nombreux débats et travaux théoriques en biologie évolutive concerne le compromis entre survie et fécondité. Trade-off en anglais.
- Conflit (évolutif)**: situation évolutive où l'optimisation de la valeur sélective d'un organisme (ou d'un gène) peut se faire au détriment de celle d'un autre organisme (ou d'un autre gène), et vice-versa.
- Consanguinité**: mesure au niveau individuel de la probabilité que deux allèles soient identiques par descendance, c'est-à-dire copie d'un même allèle ancestral. Plus la consanguinité est élevée dans un organisme, plus les caractères à déterminisme récessif s'expriment.
- Conseil des Cinq-Cents**: assemblée législative mise en place sous le Directoire (1795).

Contrainte développementale : processus responsable du biais dans la production de variants phénotypiques ou de la limitation de la variabilité phénotypique directement lié à la dynamique d'un système de développement intégré. Cette contrainte est souvent envisagée indépendamment de toute action de la sélection naturelle car à l'origine de la production non aléatoire de variants. Cependant l'action de la sélection favorisant la voie de développement qui perturberait le moins les processus développementaux peut également être dans certains cas envisagée.

Contrainte évolutive : biais dans la production de variants phénotypiques ou limitation de la variabilité phénotypique se traduisant par l'occupation d'une partie limitée de l'espace phénotypique possible. Ce type de contrainte décrit un patron et non un processus.

Contrainte fonctionnelle : processus responsable de la limitation de l'évolution phénotypique d'un caractère, directement liée à sa fonction. Indissociable de l'action de la sélection naturelle.

Contrainte génétique : processus responsable du biais dans la production de variants phénotypiques ou de la limitation de la variabilité phénotypique directement lié à des causes génétiques.

Contrainte phylogénétique : limitation de l'évolution phénotypique au sein d'une lignée donnée, qui résulte de son histoire évolutive. Ce type de contrainte décrit un patron et non un processus. Les contraintes phylogénétiques font directement références à la notion de contingence historique.

Contrainte structurelle : processus responsable de la limitation de l'évolution phénotypique d'un caractère, directement liée à sa structure (parfois assimilées aux contraintes universelles car intimement liée aux lois physiques et chimiques).

Contrainte universelle (ou absolue) : processus responsable de la limitation de l'évolution phénotypique d'un caractère, directement liée aux lois physiques et chimiques auxquelles sont soumis les organismes.

Corrélation génétique : lien se manifestant entre deux caractères qui sont sous l'influence des mêmes gènes du fait d'un déséquilibre de liaisons ou de pléiotropie.

Cytokines : substances solubles de signalisation cellulaire synthétisées par les cellules du système immunitaire (les lymphocytes T) ou par d'autres cellules et/ou tissus, agissant à distance sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction.

Délivrance : phase de l'accouchement durant laquelle le placenta est expulsé.

Dengue : infection virale, endémique dans les pays tropicaux. La dengue est une arbovirose, transmise à l'être humain par l'intermédiaire de la piqûre d'un moustique diurne du genre *Aedes*, lui-même infecté par un virus de la dengue de la famille des flaviviridae. Cette infection virale entraîne classiquement fièvre, mal de tête, douleurs musculaires et articulaires, fatigue, nausées, vomissements et éruption cuta-

née. Il existe des formes hémorragiques ou avec syndrome de choc, rares et sévères, pouvant entraîner la mort.

Dérive génétique : modification aléatoire des fréquences alléliques dans une population du fait de phénomènes stochastiques. L'importance de la dérive comme force évolutive dans une population sera d'autant plus importante que la taille efficace de cette population est petite.

Déséquilibre de liaison : écart à la libre ségrégation des caractères génétiques entre eux, le plus généralement du fait de leur proximité physique sur un chromosome mais que l'on peut aussi obtenir quand on empêche la recombinaison génétique d'avoir lieu (lors d'une multiplication clonale ou végétative, par exemple) ou que le régime de reproduction s'écarte de la panmixie (ex : autogamie, homogamie). Le déséquilibre de liaison se caractérise par un excès d'une ou plusieurs combinaisons génétiques au-delà des proportions attendues par le produit des fréquences alléliques des différents gènes considérés. C'est par l'analyse du déséquilibre de liaison entre marqueurs d'un génome que l'on peut reconstruire la carte génétique de l'organisme.

Diabète (Hyperglycémie) : le diabète, ou diabète sucré, correspond à un ensemble de déséquilibres métaboliques dans lesquels le sujet connaît une hyperglycémie (une glycémie anormalement élevée), soit parce que son pancréas ne sécrète pas assez d'insuline, soit parce qu'il est insulino-résistant.

Diabète de type 1 ou « diabète insulino-dépendant » : forme de diabète sucré qui apparaît le plus souvent de manière brutale chez l'enfant ou chez le jeune adulte. Il se manifeste par une émission d'urine excessive (polyurie), une soif intense (polydipsie) et un appétit anormalement augmenté (polyphagie). Il a aussi pour conséquence un amaigrissement malgré une prise de nourriture abondante, une hyperglycémie à n'importe quel moment de la journée, avec parfois présence d'acétone dans les urines, accompagnée d'une haleine « de pomme reinette » caractéristique. Les diabétiques de type 1 doivent régulièrement contrôler leur glycémie, s'injecter de l'insuline plusieurs fois par jour, et manger de manière équilibrée.

Diabète de type 2 ou « diabète non insulino-dépendant » : maladie métabolique touchant la glycorégulation provoquant à terme un diabète sucré. Ce diabète se caractérise par une résistance à l'insuline de l'organisme et une hyperinsulinémie réactionnelle. Le pancréas fabrique de plus en plus d'insuline jusqu'à l'épuisement et lorsque la quantité d'insuline ne suffit plus à contrer les résistances, le taux de glucose devient anormalement élevé. Le diabète de type 2 est généralement asymptomatique durant de longues années, son dépistage et son diagnostic reposent sur l'examen biologique de la glycémie à jeun ou après stimulation par l'ingestion de sucre.

Diagnostic : partie de la médecine qui consiste à établir le diagnostic d'une maladie.

Domestication : sélection directe ou indirecte, délibérée ou non, des communautés humaines exercée sur des espèces végétales ou animales les conduisant à des modifications morphologiques, physiologiques ou comportementales avantageuses pour l'espèce humaine.

Drépanocytose : maladie génétique, grave, héréditaire qui se caractérise par l'altération de l'hémoglobine, la protéine assurant le transport de l'oxygène dans le sang. Particulièrement fréquente dans les populations d'origine africaine subsaharienne, des Antilles, d'Inde, du Moyen-Orient et du bassin méditerranéen particulièrement en Grèce et en Italie.

Dure-mère : membrane dure et rigide qui protège le cerveau et la moelle épinière.

Elliptocytose : affection hématologique rare caractérisée par des anomalies du cytosquelette des hématies qui prennent une forme d'ellipse. Maladie génétique à transmission autosomique dominante résultant d'une mutation des gènes de protéines constituant le cytosquelette des hématies : alpha- ou béta-spectrines par exemple.

Embryon (Fœtus) : un embryon est un organisme dans les premiers stades de son développement, c'est-à-dire jusqu'à environ huit semaines après la fécondation chez l'Homme. Après cette période et jusqu'à la naissance, l'organisme en développement est un fœtus.

Encéphalite : inflammation de l'encéphale.

Endomètre (ou muqueuse utérine) : paroi interne de l'utérus. Au cours de chaque cycle menstruel, l'endomètre s'épaissit pour se préparer à l'implantation d'un ovule fécondé. En l'absence de fécondation, la couche superficielle de l'endomètre desquamé, ce qui provoque les règles.

Entéléchie : pour Aristote, l'entéléchie est le mouvement par lequel la matière prend une forme et tend à une fin.

Environnement : tous les facteurs abiotiques (température, humidité, etc.) et biotiques (interactions avec d'autres individus de la même ou d'autres espèces) qui influencent une population, un organisme ou l'expression de ses gènes. Plus généralement, il s'agit de tout ce qui est extérieur à un objet d'intérêt (un gène, un organisme, une population) et qui influence ses fonctions ou son activité.

Épigénétique : ensemble des modifications non codées par la séquence d'ADN qui régulent l'expression des gènes.

Épistasie : interaction existante entre deux ou plusieurs gènes. Le gène dont l'expression est modifiée est dit hypostatique et le gène modificateur est dit épistatique.

Espace intervilloux : appelé aussi les chambres intervillueuses, il s'agit de la zone du placenta dans lequel le sang maternel est déversé et dans lequel les tissus placentaires réalisent les échanges gazeux et nutritifs.

- Espèce** : taxon de base de la systématique. Il existe plusieurs définitions dans la littérature scientifique. La définition la plus communément admise est celle du concept biologique de l'espèce énoncé par Ernst Mayr (1942) : une espèce est une population ou un ensemble de populations dont les individus peuvent effectivement ou potentiellement se reproduire entre eux et engendrer une descendance viable et féconde, dans des conditions naturelles.
- Eucaryote** : être vivant qui a des cellules dont le noyau est séparé du cytoplasme par une membrane nucléaire.
- Exon** : fragment codant de la séquence ADN d'un gène, contribuant à la séquence de la protéine produite.
- Famille** : chez l'homme, groupe de personnes ayant un lien de parenté ou d'alliance, dont l'étendue communément admise varie d'une société humaine à une autre.
- Fécondité** : quantité de gamètes produits par un individu.
- Fièvre jaune** : maladie virale aiguë. C'est une arbovirose d'abord zoonotique des grands singes de la forêt équatoriale et elle est transmise de singe à singe par divers moustiques du genre *Aedes*, hôtes intermédiaires et vecteurs. Une forme urbaine et épidémique est transmise par le moustique commensal *Aedes aegypti*.
- Fièvre puerpérale** : maladie infectieuse de la femme, qui survient après un accouchement ou une fausse couche.
- Folate** : forme dérivée, mais très proche de l'acide folique également appelé vitamine B9. Les folates sont indispensables à la fabrication de l'acide désoxyribonucléique ou ADN, support de l'information génétique propre à chaque individu.
- Gamète** : chez les Eucaryotes, cellule spécialisée dans la reproduction sexuée ; haploïde, le gamète fusionne avec un autre gamète pour donner un zygote (voir ce mot).
- Gamétogenèse** (Spermatogenèse) (Ovogenèse) : processus qui aboutit à la formation des cellules reproductrices, les gamètes. La gamétogenèse mâle produit des spermatozoïdes et est appelée la spermatogenèse. La gamétogenèse femelle produit des ovules et est appelée l'ovogenèse.
- Gène** : séquence d'acides désoxyribonucléiques (ADN) qui spécifient la synthèse d'une chaîne de polypeptides ou d'un acide ribonucléique (ARN) fonctionnel. Plus généralement, unité d'information spécifiant un caractère.
- Gène modificateur** : gène affectant l'expression d'un autre gène. Il s'agit d'un type particulier d'interaction épistatique.
- Génome** : ensemble du matériel génétique d'un individu ou d'une espèce, reproduit et transmis à chaque génération.
- Génotype** : composition allélique de tous les gènes d'un individu. Ensemble du matériel génétique d'une cellule ou d'un organisme. Ce terme désigne également l'en-

semble des allèles d'un individu ou tout simplement les allèles d'un gène ou de gènes spécifiques.

Glycémie : concentration de glucose dans le plasma sanguin, mesurée par exemple en grammes par litre.

Coulot d'étranglement : phénomène se produisant lorsqu'une population est fortement réduite sur au moins une génération. Le faible nombre de reproducteurs restants transmet donc seulement une fraction de la diversité génétique initiale aux générations ultérieures. Il en résulte un appauvrissement génétique de la population (*bottleneck* en anglais).

Gradient de sélection : coefficient de régression partiel de la valeur sélective sur la valeur phénotypique d'un caractère.

Hématologie : branche de la médecine qui étudie le sang et ses maladies (ou hémopathies).

Héritabilité : au sens large, part des facteurs génétiques assurant la variation phénotypique pour un trait donné, noté « H^2 ». Au sens strict, l'héritabilité correspond à la proportion de variance génétique additive, notée « h^2 ».

Homéostasie : capacité d'un organisme à conserver son équilibre de fonctionnement via la maintenance d'un ensemble de paramètres physico-chimiques malgré les modifications de son environnement extérieur.

Homogamie : le fait de rechercher un partenaire aillant un certain degré de ressemblance phénotypique et/ou génotypique.

Immunogénétique : science étudiant le rôle des gènes dans les réactions immunitaires du corps.

Incertitude de paternité : dans les espèces montrant un investissement paternel, état de doute d'un père sur sa paternité, pouvant moduler son investissement parental.

Inceste : relation sexuelle entre membres de la même famille soumise à un interdit social.

Incunables : tous les ouvrages publiés depuis la découverte de l'imprimerie jusqu'à l'année 1500 incluse.

Insuline (Hormone peptique Îlots de Langerhans) : l'insuline est une hormone peptidique (ce qui signifie qu'elle est de nature protéique) sécrétée par des cellules spécifiques du pancréas qui font partie des îlots de Langerhans. Elle joue un rôle majeur dans la régulation de la glycémie.

Insulinémie : concentration d'insuline dans le plasma sanguin.

Insulinorésistance : insensibilisation des récepteurs cellulaires à l'insuline, responsable de certaines formes de diabète.

Investissement parental : tout investissement par le parent dans ses descendants qui augmente leur valeur sélective, au détriment des possibilités pour le parent d'investir dans d'autres descendants actuels ou futurs.

Lactase : enzyme présente chez les mammifères, permettant la dissociation du lactose en glucose et galactose, ce qui autorise la digestion du lait.

Locus : emplacement physique précis et invariable sur un chromosome. Un locus peut être un endroit du chromosome où se situe un gène.

Loi des connexions : loi qui stipule que pour reconnaître un élément osseux il faut considérer les os voisins avec lesquels les connexions sont toujours conservées.

Macrophages : phagocytes (cellules capables de phagocytose) infiltrant les tissus et participant à l'immunité innée en tant que défense non-spécifique. Ils sont également capables de participer à l'immunité adaptative via le phénomène d'opsonisation. Leur rôle est de phagocyter les débris cellulaires et les pathogènes. Ils proviennent de la différenciation de leucocytes sanguins, les monocytes.

Maladaptatif : se dit d'un caractère réduisant la valeur sélective d'un individu.

Maladie de Crohn : maladie inflammatoire chronique intestinale. Elle peut atteindre une ou plusieurs parties du tube digestif (préférentiellement le côlon, une partie du grêle et/ou l'anus). C'est une maladie évoluant par poussées, alternant avec des phases dites de rémission.

Malaria : maladie infectieuse due à un parasite du genre *Plasmodium*, propagée par la piqûre de certaines espèces de moustiques anophèles. Le paludisme demeure la parasitose la plus importante et concerne majoritairement les enfants de moins de cinq ans et les femmes enceintes. 80 % des cas sont enregistrés en Afrique subsaharienne.

Maori : populations polynésiennes autochtones de Nouvelle-Zélande. Les maoris se seraient installés par vagues successives à partir du VIII^e siècle.

Médecine humaniste : médecine qui se caractérise par un retour aux textes antiques, comme modèle de la pratique médicale.

Mélanocortine : hormone stimulant la synthèse de mélanine dans les cellules de la peau. Dans le cerveau, elle remplit aussi une fonction de nature différente : sécrétée par l'hypothalamus sous l'effet de la leptine et de l'un des récepteurs cérébraux qu'elle active, le MC4-R, elle inhibe alors la prise alimentaire.

Mélanome : cancer de la peau ou des muqueuses, développé aux dépens des mélanocytes.

Mélanosome : organite intracellulaire, parent des lysosomes et des granules des plaquettes sanguines, à l'intérieur duquel sont fabriquées les mélanines, pigments protégeant la peau des radiations solaires dans le règne animal.

Ménopause : arrêt définitif du fonctionnement des ovaires, entraînant la suppression des règles et des possibilités de reproduction.

Mésolithique : période chronologiquement et culturellement intermédiaire entre le Paléolithique et le Néolithique (entre environ 10 000 et 5 000 ans av. J.-C. en Europe).

Mésologie : étude du milieu à l'échelle locale ou stationnelle.

Migration : au sens strict désigne le mouvement des organismes entre populations. Au sens large, désigne le mouvement des gènes entre les populations (flux de gènes), individus ou gamètes pour les animaux et graines et pollen pour les plantes. La migration est une force évolutive importante car elle provoque des changements dans les fréquences alléliques.

Mitochondrie : organe de l'ordre du micromètre à l'intérieur d'une cellule eucaryote. Son rôle physiologique est primordial, puisque c'est dans les mitochondries que l'énergie fournie par les molécules organiques est récupérée sous forme d'ATP, la source principale d'énergie pour la cellule eucaryote. L'ensemble des mitochondries d'une cellule constitue ce que l'on appelle son chondriome.

Mutation : changement ponctuel irréversible du matériel génétique, transmissible de génération en génération.

Néolithique : période de la Préhistoire (débutant au Proche Orient vers 9 000 ans AEC et se terminant vers 3 300 ans AEC) marquée par de profondes mutations techniques, économiques et sociales, liées à l'adoption par les groupes humains d'un modèle de subsistance fondé sur l'agriculture et l'élevage, et impliquant le plus souvent une sédentarisation.

Nosologie : branche de la médecine qui étudie les critères de classification des maladies.

Oestrus : ensemble des phénomènes physiologiques et comportementaux qui précèdent et accompagnent l'ovulation chez la femme et chez la femelle des mammifères.

Ontogenèse (Ontogénie) : développement d'un organisme depuis sa conception jusqu'à sa mort.

Ordre par fluctuation : évolution d'un système auto-organisé vers des états plus structurés au fur et à mesure que l'on augmente les contraintes du milieu extérieur ainsi que les flux de matière et/ou d'énergie qu'il échange avec lui.

Ostéopénie : baisse de la densité de l'os. État physiologique, précurseur de l'ostéoporose.

Ostéoporose : maladie caractérisée par une fragilité excessive du squelette, due à une diminution de la masse osseuse et à l'altération de la micro-architecture osseuse.

Ovalocytose : état héréditaire dans lequel les globules rouges ont une forme légèrement ovale ou elliptique.

Oxyde nitrique (monoxyde d'azote, oxyde azotique ou NO) : composé chimique formé d'un atome d'oxygène et d'un atome d'azote. C'est un gaz dans les conditions normales de pression et de température. C'est un important neurotransmetteur chez les mammifères et le seul neurotransmetteur gazeux connu.

P53 : facteur de transcription régulant certaines fonctions cellulaires importantes comme la mitose ou la mort programmée. Le gène codant pour la protéine p53 est inactivé dans la moitié des cancers chez l'Homme.

Paléolithique : période de la Préhistoire durant laquelle la société humaine est composée exclusivement de chasseurs-cueilleurs. Le Paléolithique commence il y a environ trois millions d'années. Cette période inclut l'apparition de notre espèce, *Homo sapiens*, il y a environ 200 000 ans. Elle s'achève vers 12 000 ans avec la fin de la période géologique du Pléistocène. On distingue trois grandes périodes, correspondant à une évolution culturelle et technologique : le Paléolithique inférieur, le Paléolithique moyen et le Paléolithique supérieur.

Panicule adipeux : tissu de cellules situé sous la peau et où s'accumule la graisse sous forme de petits éléments arrondis (lobules).

Panmixie : régime de reproduction qui consiste en une rencontre aléatoire des gamètes lors de la formation des zygotes (association des partenaires au hasard).

Parasitisme : relation symbiotique dont un des protagonistes (le parasite) tire profit (ressources, habitat, transport, etc.) et inflige des coûts (survie, reproduction, croissance, etc.) à l'autre protagoniste (l'hôte). Les organismes qui ne sont pas parasites sont qualifiés de « libres ».

Phénotype : état d'un caractère observable. Le phénotype résulte de l'interaction entre l'information génétique définie par le génotype de l'individu et l'environnement dans lequel il s'est développé. Plus le caractère présente une héritabilité forte, plus le phénotype donnera une mesure approchée de la valeur génétique de l'individu pour ce caractère.

Phéomélanine : l'un des deux constituants de la mélanine biologique. Elle est de couleur plus claire que l'eumélanine et est considérée comme responsable de la coloration rousse des cheveux et des poils des mammifères.

Pheromone : substance chimique volatile émise par un animal et agissant sur le comportement ou la physiologie des individus de la même espèce.

Phlogistique : théorie scientifique (obsolète) qui considère que la chaleur est constituée d'un fluide.

Photolyse : réaction chimique dans laquelle un composé chimique est décomposé par la lumière.

- Phytates** : composés phosphorés qui se lient à certains métaux, par exemple le fer, et empêchent leur absorption par l'intestin.
- Phytolithes** : fossiles micrométriques de cellules végétales, conservées grâce à des concrétions minérales qui ont précipité, du temps de leur vivant, entre les cellules des plantes vivantes en moulant en quelque sorte leurs formes.
- Placenta (Placentation)** : le placenta est un organe d'origine embryonnaire qui connecte l'embryon en développement à la paroi utérine et apporte à l'organisme en développement les nutriments dont il a besoin. La placentation est la mise en place du placenta au début de la grossesse.
- Plasma sanguin** : partie liquide, extra-cellulaire, du sang, contenant notamment des protéines, des hormones, et du glucose.
- Plasticité phénotypique** : capacité de variation phénotypique d'un génotype donné en réponse à une variation de son environnement.
- Pléiotropie** : processus par lequel l'expression d'un seul gène entraîne plusieurs modifications du phénotype.
- Polyandre** : désigne la situation dans laquelle la femelle s'accouple avec plusieurs mâles. La polyandrie se distingue de la polygamie séquentielle (ou monogamie sérielle) qui désigne la situation où une femelle se reproduit avec plusieurs mâles au cours de sa vie mais en ayant un unique partenaire sexuel à chaque fois.
- Polygyne** : situation dans laquelle le mâle s'accouple avec plusieurs femelles. C'est le cas le plus courant de polygamie (le fait de contracter plusieurs unions).
- Polymorphisme** : diversité des formes chez les individus appartenant à la même espèce. Le polymorphisme génétique est la coexistence de plusieurs allèles pour un gène ou locus donnés, dans une population.
- Population** : ensemble d'individus d'une même espèce coexistant dans un même habitat.
- Prévalence d'infection** : proportion d'individus infectés dans une population d'hôtes.
- Procaryote** : être vivant unicellulaire dont la structure cellulaire ne comporte pas de noyau. Les procaryotes ne possèdent que très rarement des organites.
- Pronostique** : étude de la progression des maladies et des chances éventuelles de guérison ou non guérison.
- Pyruvate** : résultat de l'oxydation du glucose et des acides gras dans le cytoplasme, substrat cellulaire assurant un apport énergétique.
- Recombinaison** : processus par lequel l'information génétique contenue dans deux chromosomes homologues est réorganisée pour aboutir à la formation de nouveaux chromosomes constituant un mélange des chromosomes parentaux. Plus générale-

ment processus qui associe de l'information génétique issue de génomes ou d'individus différents.

Réunion immédiate: acte chirurgical qui consiste à conserver assez de peau pour recouvrir la plaie d'une opération.

Sélection (artificielle, naturelle, sexuelle): désigne soit la survie et la reproduction différentielles des phénotypes, soit le système pour isoler ou identifier des génotypes particuliers dans une population mélangée. La sélection artificielle correspond à la sélection par l'homme d'individus dans une population pour la reproduction, généralement parce que ces individus possèdent un ou plusieurs caractères désirés. La sélection naturelle désigne la survie et la reproduction différentielles des organismes, suite à des différences dans les caractéristiques qui affectent leur capacité à utiliser les ressources environnementales. La sélection sexuelle est une forme spéciale de sélection basée sur la capacité d'un organisme à s'accoupler.

Sélection de parentèle: qui intègre le degré d'apparentement entre individus et leur succès dans le calcul de la valeur sélective d'un individu donné. La sélection de parentèle permet d'expliquer le comportement des insectes sociaux qui délèguent à un apparenté la reproduction de leur propre information génétique.

Sélection directionnelle, stabilisante, divergente, reverse: qualifie la manière dont se fait le tri naturel ou volontaire des organismes au sein d'une population; si le caractère est sélectionné dans une population uniquement pour un des extrêmes de la distribution on parlera de sélection directionnelle; si la sélection se fait pour une valeur intermédiaire on parlera de sélection stabilisante; si la sélection favorise au contraire les valeurs extrêmes on parlera de sélection divergente; on conserve le terme de sélection réverse à la situation où l'on change l'extrême favorisé par son contraire.

Sélection fréquence-dépendante: intervient lorsque la valeur sélective d'un gène ou d'un génotype dépend de sa fréquence dans une population. On parle de sélection fréquence-dépendante négative lorsqu'un gène ou génotype a une valeur sélective plus importante lorsqu'il est rare plutôt que lorsqu'il est fréquent dans la population.

Séméiotique: étude des signes des maladies.

Séquence codante: séquence d'ADN contenant l'information correspondant à la séquence d'une protéine; une séquence codante est une séquence de codons.

Séquence non-codante: séquence d'ADN ne contenant pas d'information relative à la séquence d'une protéine.

Sex-ratio: proportion entre les sexes dans une population donnée. On distingue le sex-ratio primaire (à la conception), et le sex-ratio secondaire (à la naissance).

Sex-ratio opérationnel: rapport entre le nombre de mâles et le nombre de femelles disponibles à tout moment pour s'accoupler.

Singleton : en médecine désigne un fœtus unique (par opposition au jumeau).

Sphérocytose : héréditaire : maladie génétique, caractérisée par une anomalie des protéines constituant la membrane des globules rouges qui deviennent sphériques et fragiles, avec destruction intrasplénique, entraînant une anémie hémolytique chronique, un subictère et une splénomégalie.

Stabilité de développement : capacité des organismes à produire un phénotype constant en dépit des variations aléatoires de développement. On la mesure généralement par l'asymétrie fluctuante, déviation non directionnelle par rapport à la symétrie parfaite. Les bases génétiques et moléculaires de la stabilité de développement sont mal connues.

Statut socioéconomique : rang ou position des individus par rapport aux autres dans la société, basé sur leur accès aux biens, aux services, aux ressources, au revenu, à l'éducation, etc.

Substitution non-synonyme : remplacement d'un acide nucléique par un autre dans une séquence d'ADN codante entraînant une modification de la séquence protéique correspondante.

Substitution synonyme : remplacement d'un acide nucléique par un autre dans une séquence d'ADN codante sans modification de la séquence protéique correspondante.

Symbiose : association intime et durable entre deux organismes appartenant à des espèces différentes, parfois plus. Les organismes sont qualifiés de symbiotes, ou, plus rarement de symbiontes ; le plus gros peut être nommé hôte.

Syndrome du QT long : une anomalie rare du système électrique du cœur.

Taille efficace : la taille efficace d'une population (ou effectif génétique) est définie comme l'effectif d'une population idéale présentant la même évolution, notamment en termes de dérive ou de coefficient de consanguinité, que la population réelle.

Taxol : drogue anticancéreuse qui inhibe la dépolymérisation des microtubules et bloque le mécanisme de mitose.

Testostérone : hormone stéroïdienne du groupe des androgènes. Chez les mammifères la testostérone est sécrétée essentiellement par les testicules des mâles et en plus faibles quantités par les glandes surrénales et quelques autres tissus. C'est la principale hormone sexuelle mâle.

Thalassémies : formes d'anémies héréditaires associées à une déficience dans la synthèse d'une ou de plusieurs des quatre chaînes formant l'hémoglobine des globules rouges. Cela se traduit par une anémie assez importante. On observe également une hypertrophie de la rate et des déformations du crâne et des os longs.

Théorie cellulaire : la cellule est l'unité anatomique et physiologique des êtres vivants. Toute cellule provient d'une autre cellule.

Trait d'histoire de vie : trait caractérisant le cycle de vie d'une espèce. On considère généralement les traits d'histoire de vie comme des traits dont la variation va fortement modifier la valeur sélective d'un individu. Exemples : âge et taille à maturité, fécondité, qualité (taille) des jeunes produits, survie, longévité, etc.

Trans : protéine originaire du cytoplasme qui va venir se fixer sur un élément cis de l'ADN (c'est-à-dire un site de reconnaissance spécifique appelé aussi boîte) afin d'orienter l'ARN messager de 3' vers 5' lors de la Transcription.

Transformisme scientifique : idée de formation progressive des êtres vivants par le moyen de changements successifs.

Translocation robertsonienne : anomalie de structure caractérisée par la fusion de deux chromosomes acrocentriques (type de chromosomes dont le centromère se situe à l'extrémité du bras q (ou bras long), le bras court est très petit et se présente sous la forme d'une masse condensée appelée satellite. Celle-ci est rattachée au chromosome par une zone de restriction secondaire par recombinaison non-réciproque entre deux chromosomes homologues ou non-homologues. Les chromosomes impliqués dans les translocations robertsoniennes sont les chromosomes acrocentriques 13, 14, 15, 21 et 22.

Tréponématose (ou tréponémose) : terme désignant un ensemble de maladies provoquées par les tréponèmes, genre de bactéries appartenant à la famille des spirochètes.

Triglycérides (également appelés triacylglycérols ou triacylglycérides ou TAG) : glycérides dans lesquels les trois groupements hydroxyle du glycérol sont estérifiés par des acides gras. Ils sont le constituant principal de l'huile végétale et des graisses animales.

Trophoblastes : cellules qui constituent la couche la plus externe des tissus embryonnaires dans les premiers stades après la fécondation et dont une large partie du placenta découle.

Tuberculose : maladie infectieuse transmissible et non immunisante, avec des signes cliniques variables. Elle est provoquée par une mycobactérie du complexe tuberculosis correspondant à différents germes et principalement *Mycobacterium tuberculosis* (ou bacille de Koch ou BK). La tuberculose pulmonaire (phtisie) est de loin la plus fréquente et la plus répandue, mais il existe des atteintes osseuses (mal de Pott, tumeur blanche du genou...), rénales, intestinales, génitales, méningées, surrénales et cutanées (tuberculomes).

Valeur sélective : espérance de la contribution relative aux générations ultérieures d'une classe (allèle, génotype, classe phénotypique d'individus). Elle est estimée, suivant les situations, par une ou plusieurs composantes (survie, fertilité, nombre

de descendants à la génération suivante, etc.) associées à la classe considérée (fitness en anglais).

Variole : maladie infectieuse d'origine virale, très contagieuse et épidémique, due à un poxvirus. Elle a été totalement éradiquée le 26 octobre 1977 (date du dernier cas connu en Somalie).

Vasoconstriction : diminution du calibre des vaisseaux sanguins, par contraction des cellules musculaires lisses vasculaires.

Virus : fragment d'ADN ou d'ARN codant pour une machinerie protéique permettant d'envoyer des copies de lui-même dans une autre cellule.

Vitalisme : doctrine médicale pour laquelle le vivant n'est pas réductible aux lois physico-chimiques.

Zygote : cellule issue de la reproduction sexuée, c'est-à-dire de la fusion entre deux gamètes, qui produira un nouvel organisme.

INDEX

A

Abulcasis, 62
Accommodations, 204
Acide folique, 210, 245
Actinobacteria, 215
Adaptation
 morphologique, 205
 pigmentaire, 209
Adiposité, 202, 203, 218
Alcool, 63, 101, 221
 déshydrogénase, 221
Alcuin, 59
Aldéhyde déshydrogénase, 221
Al-Hussain Abu-Ali Ben Abdallah Ebn Sina, 60
Ali ibn Abbas al-Majusi, 60
Alimentation, 109, 110, 112, 200, 215, 216, 218, 219, 225
 paléolithique, 217
Allaitement, 87, 88, 92, 93, 111
Altitude, 31, 107, 200, 204, 205, 214
Ambroise Paré, 64
Ammonius, 52
Amylase, 219, 220
Antenne, 33, 34
Anthropologie biologique, 200, 201
Antibiotiques, 11, 13, 17, 216, 222
Applications de la sélection naturelle, 29, 37
Araignée, 29, 30, 32
Aristote, 49, 50, 51, 52, 54, 60, 79, 244
Arnault de Villeneuve, 62, 80
Asclépiade de Bithynie, 53
Avenzoar, 60
Avicenne, 60, 61, 79

B

Babouins, 168, 169, 217
Bactéries, 17, 35, 127, 215, 220, 253

Bacteroidetes, 215
Barthez, P.-J., 69, 81
Belle-fille, 97
Belles-mères, 97, 98, 180
Bénéfices
 directs, 23, 172, 173, 184
 indirects, 173, 174, 184
Bernard, C., 71, 81, 155
Biais sensoriel, 172
Biomimétisme, 30
Boissier de Sauvages de Lacroix, F., 68
Bordeu, T., 69
Bruches, 175

C

Cabanis, 69, 70, 72, 81
Callisthène d'Olynte, 50
Cancer(s), 28, 73, 74, 84, 100, 101, 103, 105, 106, 110, 111, 112, 113, 114, 128, 134, 137, 154, 158, 186, 210, 211, 213, 222, 225, 241, 247, 249
 de la prostate, 101, 103
Caractères
 extravagants, 23
 sexuels secondaires, 105, 164, 165, 169, 174
Cerfs élaphe, 168
Cerveau, 21, 22, 31, 36, 52, 56, 67, 68, 69, 87, 88, 149, 152, 154, 177, 201, 208, 216, 218, 244, 247
Césarienne, 114
Charcot, J.-M., 72, 81
Charles de l'Ecluse, 66
Charles Etienne, 64
Chauves-souris, 20, 21
Choléra, 17, 223
Climat, 200, 205, 206, 208, 209, 210, 212, 216, 220, 221, 223
Coelius Aurelianus, 54, 56, 59

Compétition, 132, 137, 138, 139
 gamétique, 132
 intrasexuelle, 167, 168
 Complexe Majeur d'Histocompatibilité,
 176, 184, 187
 Compromis, 28, 84, 85, 87, 88, 89, 92,
 93, 99, 100, 101, 105, 107, 113, 115,
 185, 210, 225, 241
 Conflits
 d'intérêts, 24, 25
 génétiques, 126, 135, 155
 sexuels, 175
 sociaux, 141
 Cooking Hypothesis, 217
 Cornelius Celse, 54
 Couleurs de peau, 209
 Coût
 de la taille du génome, 140
 de la transposition, 140
 Croissance, 28, 84, 85, 86, 87, 88, 90, 100,
 102, 103, 105, 108, 109, 115, 144,
 145, 146, 147, 148, 150, 151, 153,
 182, 202, 203, 204, 205, 215, 219,
 226, 249
 Culex pipiens, 26

D

Dalechamp, J., 65
 Darwin, C., 16, 72
 Darwin, E., 70, 72
 Date de ponte, 27
 de Lobel, M., 66
 Démélanisation, 210, 211
 Descartes, 67
 Diabète gestationnel, 13, 144, 145, 146
 Dimorphismes sexuels, 23
 Dioclès de Carysto, 49
 Diopsidae (*Teleopsis dalmanni*), 165
 Dioscoride, 54, 55, 59, 62, 79
 Distilbène, 103

Distorsion
 de transmission, 128, 131, 133, 134
 méiotique, 132
 mitotique, 131
 Domestication, 36, 200, 220, 224
 Dubois, J., 64
 Duchenne de Boulogne, 72
 Duchenne, J., 65
 Dystrophie myotonique de Steinert, 128,
 133, 139

E

Écholocation, 20
 Edelweiss, 31
 Élaphe (*Cervus elaphus*), 165
 Éléments transposables, 128, 139, 140, 141
 Empreinte génomique, 102, 147, 152, 156
 Erasistrate, 50, 52
 Eudèmes de Rhodes, 50
 Eumélanine, 210, 211, 249
 Expensive Tissue Hypothesis, 217

F

Fernel, J., 65
 Fertilité, 28, 85, 87, 88, 92, 93, 97, 98,
 113, 114, 181, 253
 Firmicutes, 215
 Fleming, A., 71
 Flore digestive, 215
 Fracastor, 65, 67, 80

G

Galien, 50, 53, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62,
 66, 79
 Garcia de Orta, 65
 Gauchers, 18, 19
 Gènes
 « égoïstes », 126

mitochondriaux, 127, 128, 135, 136
nucléaires, 128, 135
pléiotropes, 99
Glucose, 108, 144, 145, 218, 243, 246,
247, 250
Glycémie, 144, 145, 146, 155, 218, 243,
246
Grossesse, 36, 92, 95, 102, 112, 128, 132,
142, 144, 146, 147, 150, 154, 155, 250
Guillaume Baillou, 65
Guillaume Rondelet, 64
Guy de Chauliac, 63, 80

K

Kung, 93

H

Habitat
puits, 27, 28
source, 27, 28
Haploïdie fonctionnelle, 150, 151
Harvey, W., 64, 66, 80
Héraclide de Tarente, 53
Hippocampes, 167
Hormones, 84, 85, 100, 102, 103, 105,
108, 112, 144, 145, 250
Hypertension artérielle, 214, 221
Hypothèse, celle du phénotype économe,
219
Hypothèse
de la « piste carnivore », 218
de Trivers-Willard, 94
d'Hamilton & Zuk, 184
du génotype économe (thrifty geno-
type), 218
du « sexy son », 173
Hypoxie, 200, 205, 214, 215

I

Immunité, 69, 99, 105, 185, 213, 214,
225, 247
Infanticide(s), 25, 179
Infertilité masculine, 136
Inflammation, 52, 100, 244
Insecticides, 18, 26, 27, 35
Insuline, 11, 13, 102, 108, 109, 144, 145,
218, 219, 222, 243, 246
Inuit paradox, 213
Investissement parental, 85, 87, 88, 93,
97, 98, 100, 181, 246

L

Lactase, 107, 213, 220
Lactose, 220, 247
Lait, 36, 220, 247
Lamarck, 10, 70, 71, 72, 81
Latéralité, 18, 19
Lavoisier, 68, 69
Leeuwenhoek, 65, 67
L'effet grand-mère, 95, 97
Lek, 169, 171
Lémuriens, 168
Léthalité embryonnaire, 132
Lignée germinale, 130, 138, 139
Lion, 25
Longévité, 6, 28, 36, 84, 85, 87, 88, 93,
99, 101, 177, 190, 253

M

Magendie, 71, 81
Maladie
de Tay-Sachs, 223
génétiques, 73, 131, 132, 133, 134,
135, 136
métaboliques, 107, 108, 109, 110, 200

- sexuellement transmissibles (MSTs), 185, 186
- Mal des montagnes, 214
- Malpighi, 66, 67
- Mandrill (*Mandrillus sphinx*), 169
- Manipulation du comportement, 25
- Marula (*Sclerocarya birrea*), 221
- Maturité sexuelle, 29, 84, 85, 86, 87, 89, 91, 92, 98, 105, 180, 219, 225
- Meat-adapted Genes Hypothesis, 217
- Mechnikov, I., 69
- Médecine, 48
 - arabe, 59, 79
 - gréco-romaine, 53, 56
 - grecque, 48, 53, 54, 60
 - monastique, 59
 - postgénomique, 74
 - religieuse, 58, 59
- Mélanine, 31, 210, 211, 212, 247, 249
- Mélanome, 28, 212, 213
- Ménarche, 225
- Mendel, 73, 81
- Ménopause, 95, 97, 98, 110, 111, 113, 180, 225
- Menstruation, 91
- Mésanges bleues, 27
- Métabolomique, 215
- Métagénome, 215
- Méthylation, 149, 152
- Microcèbe gris (*Microcebus murinus*), 170
- Migration, 26, 27, 88, 221, 248
- Mitochondries, 135, 136, 215, 248
- Moas, 29
- Modèles des bons gènes, 174
- Monogames, 177, 180, 182, 183
- Morgagni, J.-B., 68, 80
- Morse (*Odobenus rosmarus*), 165
- Mouche, 18, 28, 165
- Moustique(s), 18, 26, 32, 127, 247, 242, 245, 247
- Mutations BRCA1 et BRCA2, 113 compensatrices, 18
- ## N
- Naissance médicalisée, 114
- Nématode, 24
- Nématomorphe, 24
- Néolithique, 107, 216, 219
- Nerfs, 22, 49, 52, 56, 64
- Neuropathie optique de Leber, 135
- Niveaux de sélection, 136, 137
- Noyau, 135, 149, 245, 250
- ## O
- Œil, 21, 22, 24, 208
- Œstrus (*Papio ursinus*), 169
- Omnivore Hypothesis, 217
- Organes complexes, 20, 23, 24
- Oribase, 56, 62
- Ormeau, 30
- Ornements extravagants, 164, 176
- ## P
- Paludisme, 127, 220, 223, 247
- Paracelse, 65
- Paradisier de Goldie (*Paradisaea decora*), 165
- Paradoxe de « slow-fast life history », 88
- Parasites, 6, 18, 24, 127, 176, 184, 217, 249
- Pasteur, 11, 69, 71, 81
- Pathocénose, 11, 12, 224
- Paul d'Egine, 58, 64
- Péripatéticiens, 50
- Perturbateurs endocriniens, 103
- Peste, 17, 63, 222, 223
- Pesticides, 103
- Petite douve du foie, 24

- Phalène du bouleau (*Biston betularia*), 16
 Phénomique, 226
 Philinius de Cos, 53
 Photolyse, 210
 Plasmodium, 127, 223, 247
 Pléiotropie antagoniste, 12, 99
 Pli cutané tricipital, 202, 203
 Polyandres, 177, 182, 183
 Polygamie séquentielle, 183, 250
 Polyglobulie d'altitude, 204
 Polygynandres, 177, 182, 183
 Polygynes, 177, 182, 183
 Polymorphisme balancé, 223
 Praxagoras de Cos, 49
 Pré-éclampsie, 146, 147, 154
 Préférences relatives, 176
 Premigènes de Mitylène, 50
 Primates, 86, 88, 89, 163, 169, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 183, 185, 216, 217, 218, 220, 221
 Principe de Bateman, 94
 Problème du « voyageur de commerce », 34
 Proteobacteria, 215
- R**
- Rabelais, F., 65
 Rats, 35
 Redi, 67
 Reduced Muscle Mass Hypothesis, 217
 Régime de « Déméter », 219
 Règle
 d'Allen, 206, 207
 de Bergmann, 206, 207
 Rembert Dodoens, 66
 Reproduction, 13, 16, 17, 19, 23, 24, 25, 26, 27, 33, 35, 84, 85, 86, 87, 89, 90, 91, 92, 93, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 105, 108, 110, 111, 112, 113, 115, 126, 127, 128, 129, 131, 134, 141, 142, 150, 164, 166, 167, 170, 172, 173, 175, 177, 178, 180, 181, 182, 183, 185, 186, 187, 203, 243, 245, 248, 249, 251, 254
 Résistance, 17, 18, 26, 27, 29, 30, 31, 35, 108, 109, 175, 176, 208, 218, 219, 222, 223, 243
 Rétine, 21, 22, 134
 Rétinoblastome, 134
 Rhasès, 60, 79
 Riolan, J., 66
 Rivière, L., 67
 « run-away » de Fisher, 173
 Rusticus Helpidius, 58
- S**
- Secharjah Bekr Arrasi, Mohammed ebn, 60
 Ségrégation, 128, 129, 130, 132, 133, 134, 138, 139, 243
 Sélection
 intra- et intersexuelle, 164, 170
 naturelle, 10, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 29, 30, 33, 34, 35, 37, 72, 74, 85, 90, 94, 95, 98, 100, 113, 126, 127, 128, 135, 136, 137, 141, 142, 144, 147, 150, 155, 164, 172, 175, 176, 200, 212, 218, 226, 242, 251
 sexuelle, 13, 23, 28, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 173, 174, 175, 177, 178, 179, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 251
 Semmelweis, I.P., 71
 Sénac, 68
 Sénescence, 12, 87, 98, 99, 100, 180, 225
 Sérapion d'Alexandrie, 53
 Servet, M., 64, 66, 80
 Sex-ratio, 87, 94, 95, 251
 SIDA, 222, 223

- Spermatozoïdes, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 136, 245
- Stahl, G.E., 67, 80
- Straton de Lampsaque, 50, 52
- Superspreaders, 186
- Suricates, 25
- Sylvius, 64
- Symphorien Champier, 65
- Symptômes de « couvade », 100
- Syndrome
 d'Apert, 138
 de Prader-Willi et d'Angelman, 153, 154
 de Silver-Russell et de Beckwith-Wiedemann, 153
- Système
 endocrinien, 103
 Segregation distorter (SD), 129
- T**
- Taille, 26, 35, 36, 85, 86, 87, 88, 90, 93, 102, 103, 105, 114, 115, 140, 166, 168, 172, 173, 175, 177, 178, 181, 183, 186, 188, 200, 207, 216, 225, 226, 243, 252, 253
- Tension artérielle, 144, 146, 147
- Teodoric, 63
- Testostérone(s), 99, 100, 101, 102, 185, 252
- Tête, 22, 31, 114, 115, 200, 208, 242
- Théorie
 des traits d'histoire de vie, 84, 85, 89, 116
 du handicap, 174
- Traits d'histoire de vie, 83, 84, 85, 87, 88, 89, 90, 91, 105, 109, 115, 116, 167, 253
- Trématode, 24
- Tuberculose, 11, 17, 214, 222, 223, 253
- Tumescence sexuelle, 169
- U**
- Ultraviolets, 29, 31
- V**
- van Helmont, J.-B., 67
- van Leeuwenhoek, A., 65
- Variole, 65, 68, 223
- Viande, 36, 109, 217, 218
- Vie en société, 224
- Vieussens, R., 67
- VIH, 223, 224
- Visage, 22, 181, 208, 209, 221
- Vitalis du Four, 63
- Vitamine B9, 210, 245
- Vitamine D, 210, 213, 214, 220
- Z**
- Zénon de Citium, 49

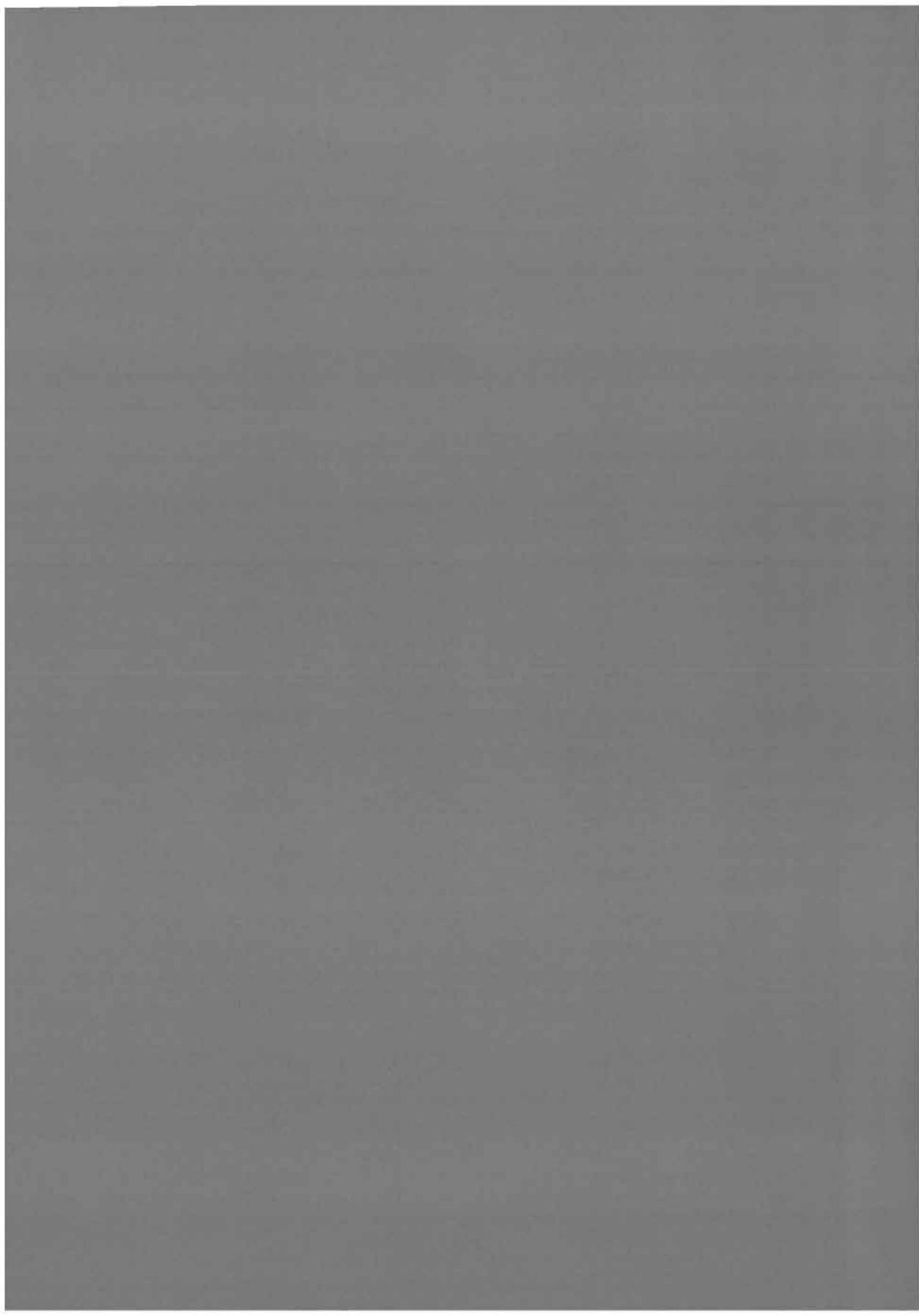


TABLE DES MATIÈRES

Avant-propos

Préface

CHAPITRE

Une introduction à la sélection naturelle

Michel Raymond – Frédéric Thomas

15

I.	Le fonctionnement de base	16
1.1.	<i>Un exemple classique: le mélanisme industriel</i>	16
1.2.	<i>La vitesse de la sélection naturelle</i>	17
1.3.	<i>Sélection et équilibre: les cas de la latéralité manuelle</i>	18
II.	La construction des organes complexes	20
2.1.	<i>L'évolution du radar des chauves-souris</i>	20
2.2.	<i>Quelques bricolages de la sélection naturelle</i>	21
2.3.	<i>Le cas de la sélection sexuelle</i>	23
III.	Les limites de la sélection naturelle	24
3.1.	<i>Conflits d'intérêts entre espèces</i>	24
3.2.	<i>Conflits d'intérêts entre individus</i>	25
3.3.	<i>La migration entrave l'adaptation</i>	26
3.4.	<i>Les compromis bloquent l'optimisation</i>	28
3.5.	<i>Les petites populations</i>	29
IV.	Les applications de la sélection naturelle	29
4.1.	<i>Biomimétisme: copier le résultat de la sélection naturelle</i>	30
4.2.	<i>Copier le processus de la sélection naturelle</i>	33
4.3.	<i>La sélection dirigée des espèces</i>	35
	Conclusion	37
	Références	37

CHAPITRE

Histoire de la médecine occidentale

Stephen Baghdiguan

47

47

Introduction

48

I.	La médecine grecque	48
II.	La médecine gréco-romaine	53

III. La médecine religieuse	58
IV. La médecine monastique	59
V. La médecine arabe	59
VI. Le renouveau de la médecine occidentale aux XIII ^e et XIV ^e siècles	62
VII. La renaissance: le siècle de l'anatomie et de la médecine humaniste	63
VIII. Le XVII ^e siècle	66
IX. Du XVIII ^e au XX ^e siècle	68
X. Le cancer, un défi majeur pour la médecine moderne	73
XI. Le XXI ^e siècle: l'ère de la médecine postgénomique	74
Conclusion	76
Références	76
Tableau chronologique	79

CHAPITRE

Les traits d'histoire de vie

Alexandra Alvergne – Charlotte Faurie **83**

Introduction **84**

I. La théorie des traits d'histoire de vie et l'histoire de vie humaine	84
II. Les grands compromis sur les traits d'histoire de vie	89
2.1. <i>Grandir ou se reproduire?</i>	89
2.2. <i>Se reproduire maintenant ou plus tard?</i>	92
2.3. <i>Manipulation du sex-ratio</i>	94
III. Pourquoi devient-on vieux?	95
3.1. <i>Continuer ou cesser de se reproduire?</i>	
<i>Théories sur l'évolution de la ménopause</i>	95
3.2. <i>Théorie de la sénescence</i>	98
3.3. <i>Les gènes pléiotropes</i>	99
IV. Comment les hormones régulent les compromis	100
4.1. <i>Testostérone et stratégies de reproduction</i>	100
4.2. <i>Régulation de la croissance fœtale</i>	102
4.3. <i>Perturbateurs endocriniens et conséquences pour la santé</i>	103

V. Nouvel environnement : nouvelles contraintes sur les compromis	107
5.1. <i>Développement et maladies métaboliques</i>	107
5.2. <i>Changements de l'histoire de vie et cancer du système reproductif chez la femme</i>	110
5.3. <i>Naissance médicalisée</i>	114
Conclusion	115
Références	116

CHAPITRE

Conflits génétiques : exemples dans l'espèce humaine

Jean-Baptiste André 125

Introduction	126
1. <i>Les conflits génétiques</i>	126
2. <i>Modes de transmission et conflits génétiques</i>	126
I. Conflits autour de la ségrégation : la distorsion de transmission	128
1.1. <i>Le système SD de la drosophile, un tueur de gamètes</i>	129
1.2. <i>Les mécanismes de distorsion de transmission sont nombreux</i>	131
1.3. <i>Distorsion de transmission et maladies génétiques humaines</i>	133
II. Conflits entre gènes mitochondriaux et gènes nucléaires	135
2.1. <i>La neuropathie optique de Leber</i>	135
2.2. <i>Infertilité masculine d'origine mitochondriale</i>	136
III. Conflits entre niveaux de sélection	136
3.1. <i>Compétition dans la lignée somatique : les cancers</i>	137
3.2. <i>Compétition dans la lignée germinale</i>	138
3.3. <i>Compétition entre éléments génétiques : les éléments transposables</i>	139
IV. Conflits sociaux	141
4.1. <i>La grossesse : un conflit d'allocation de ressources</i>	142
4.2. <i>L'empreinte génomique : un conflit social internalisé</i>	147
Conclusion	155
Références	156

CHAPITRE

La sélection sexuelle chez les primates et l'homme

Elise Huchard – Alexandre Courtiol

Introduction	164
I. La sélection sexuelle contemporaine	166
1.1. <i>Qui choisit? Les rôles des sexes</i>	166
1.2. <i>Comment vaincre et choisir? Les mécanismes de la sélection sexuelle</i>	167
1.3. <i>Qui choisir et pourquoi? Cibles et bénéfices du choix de partenaires</i>	171
II. La sélection sexuelle chez les primates	177
2.1. <i>Les particularités de la sélection sexuelle chez les primates</i>	177
2.2. <i>Les particularités de la sélection sexuelle chez l'Homme</i>	179
III. Les liens entre sélection sexuelle et sciences de la santé	184
3.1. <i>L'importance de la santé en sélection sexuelle</i>	184
3.2. <i>L'importance de la sélection sexuelle pour les spécialistes de la santé</i>	186
Conclusion	189
Références	190

CHAPITRE

Les adaptations de l'Homme à l'environnement

Alain Froment

Introduction	200
I. Le concept d'adaptation biologique chez l'homme	202
II. Adaptation au climat	205
2.1. <i>Adaptation morphologique</i>	205
2.2. <i>Adaptation pigmentaire</i>	209
2.3. <i>Adaptation à l'altitude</i>	214
III. Adaptation à l'alimentation	215
3.1. <i>Le tractus digestif</i>	215
3.2. <i>L'alimentation paléolithique</i>	217
3.3. <i>La transition néolithique</i>	219

IV. Adaptation aux pathogènes transmissibles	222
V. Adaptation à la vie en société	224
Conclusion	225
Références	227
Glossaire	
Index	

Premier ouvrage introductif d'une collection sur la santé, la médecine et les sciences de l'évolution, discipline en plein essor issue du croisement inédit entre les sciences médicales et les sciences de l'évolution.

Sous la direction de



Frédéric Thomas

est Directeur de Recherche au CNRS, spécialiste d'écologie évolutive. Une partie de ses recherches consiste à appliquer les principes de la biologie évolutive pour comprendre l'origine des maladies ou améliorer leurs traitements. Il travaille en particulier sur les maladies infectieuses et sur le cancer.



Michel Raymond

est Directeur de Recherche au CNRS, spécialiste de biologie évolutionniste. Il dirige une équipe de Biologie Evolutive Humaine à l'Institut des Sciences de l'Evolution de Montpellier.

Une invitation

Cette série s'adresse à tous ceux qui s'intéressent à la santé et à l'origine des maux qui affectent les êtres vivants depuis toujours. Elle s'adresse particulièrement aux médecins, aux futurs médecins... et à tous ceux qui passeront entre leurs mains. Certes, il faut au préalable maîtriser les bases de la biologie, car il s'agit ici de comprendre vraiment comment l'évolution a construit notre corps d'humain. Le but de la médecine étant de prolonger notre durée de vie, en agissant directement sur ce corps, il est nécessaire de comprendre pourquoi il se dégrade avec l'âge, pourquoi il est sensible aux maladies et pourquoi il présente bien d'autres défauts. La biologie évolutionniste apporte ainsi un renouveau dans le monde médical, en apportant un corpus théorique largement éprouvé dans la compréhension du monde vivant. Ce livre est une invitation à un croisement inédit entre les sciences médicales et les sciences de l'évolution.

Une science récente

Il y a à peine une vingtaine d'années que médecins et évolutionnistes ont commencé à s'interroger mutuellement. Depuis, plusieurs ouvrages sont parus, et l'interaction entre les disciplines s'est amplifiée. Mais la pratique médicale n'en a pas profité ; l'approche évolutionniste n'a pas encore été introduite dans le cursus médical. Encore à ses débuts, l'interaction entre la médecine et l'évolution est en plein essor.

Une série collective et fédératrice

Un point fort de cet ouvrage est d'offrir les bases de la vision évolutionniste concernant l'espèce humaine, un point de départ indispensable pour revisiter les sciences médicales à la lumière de l'évolution. Après cette introduction, chacun des volumes de la série traitera de thèmes médicaux précis, constituant un corpus de référence de l'approche évolutionniste de la médecine occidentale.

Les « plus »

- Illustrations en couleurs
- glossaire
- index

ISBN : 978 - 2 - 3532 - 7187 - 0



www.deboeck.fr

