

L'historien et le généticien

Patrick Boucheron, Johannes Krause dans mensuel 510
juillet-août 2023

Depuis quelques années, la génétique révolutionne l'histoire des maladies en permettant d'identifier les agents pathogènes responsables de morts vieilles de plusieurs siècles. Comment écrire l'histoire de la peste à l'heure de l'ADN ?

L'Histoire : Comment devient-on généticien de la peste et historien de la peste ?

Johannes Krause : C'est en 2010 que j'ai commencé à m'intéresser à la peste, lorsqu'une étudiante, Verena Schuenemann, m'a demandé de diriger la thèse qu'elle comptait consacrer à l'étude génétique des pestes du passé. A l'époque, c'était quelque chose de nouveau. Il existait bien quelques études à base d'amplification en chaîne par polymérase (en anglais : Polymerase Chain Reaction, PCR), capables de déterminer si *Yersinia pestis* était présent ou non dans un échantillon. Mais elles étaient très contestées en raison du risque de contamination inhérent à cette technique, et le séquençage génétique de nouvelle génération n'avait pas encore été mobilisé en la matière (cf. p. 11). Pour ma part, je m'étais familiarisé avec cette nouvelle technologie pour étudier les animaux du Pléistocène et des humains archaïques tels les hommes de Néandertal et les Dénisoviens, en neutralisant le risque de contamination grâce au calcul de la détérioration de l'ADN - qui permet d'être sûr que l'ADN que l'on séquence est bien un ADN ancien. Je savais donc comment m'y prendre, et l'idée d'appliquer cette méthode à l'étude de la peste, dont je savais combien elle demeurerait un objet de controverses et de débats parmi les historiens, me parut aussitôt enthousiasmante. Le hasard a voulu que, la même semaine, je sois contacté par mon collègue Hendrik Poinar de l'université McMaster (Canada), qui venait d'identifier *Yersinia pestis* par PCR sur des échantillons osseux exhumés du cimetière de peste d'East Smithfield à Londres (1348-1350). Il voulait que je réplique son test PCR pour confirmer

sa découverte : je lui ai répondu que je ne faisais pas confiance au PCR, mais que je pouvais plutôt reconstituer le génome entier de *Yersinia pestis*. Il a accepté, son étudiante en post-doctorat Kirsten Bos est venue dans mon laboratoire. Nous avons procédé au séquençage et confirmé, dans deux articles parus en 2011 dans *Proceedings of the National Academy of Sciences* et dans *Nature*, que l'agent pathogène responsable de la Peste noire était sans le moindre doute possible *Yersinia pestis*.

C'est cette étude qui a véritablement marqué le début de mon intérêt pour la peste et j'ai participé depuis lors à une douzaine d'autres études collectives sur les pestes anciennes. A chaque fois, nous nous sommes intéressés non seulement à la Peste noire mais également à la peste justinienne et à des épisodes de peste remontant à l'Age de bronze - dont le pathogène est très proche de *Yersinia pestis*, mais qui semblent obéir à un schéma de diffusion très différent des trois pandémies de peste. Dans chacun de ces cas, nous avons entrepris, au moyen de l'analyse génomique, d'identifier le pathogène responsable, ce qui nous a permis de retracer les évolutions que *Yersinia pestis* avait connues au fil du temps, mais également de participer aux tentatives de cartographier la diffusion des différentes épidémies de peste.

Il faut préciser d'emblée que nous ne sommes pas les seuls à entreprendre l'étude génétique de la peste. D'autres approches sont également mobilisées en la matière, mais je suis moins convaincu de leur fiabilité. Certains chercheurs s'efforcent de reconstruire l'arbre phylogénétique de *Yersinia pestis* en multipliant les séquençages d'échantillons d'ADN contemporains, prélevés chez différentes espèces animales dans le monde entier. Ils essaient ce faisant d'estimer la date à laquelle les différentes branches de *Yersinia pestis* qui coexistent aujourd'hui se sont séparées et de cartographier l'histoire de la peste à partir de la distribution géographique actuelle des différentes branches du bacille.

Il faut mentionner aussi les projets de génomique des populations, qui recherchent dans le patrimoine génétique de l'humanité, présente et passée, des marqueurs d'épidémies anciennes : sous l'effet de la sélection naturelle, il est possible que les individus ayant survécu à la peste et leurs descendants soient porteurs

d'allèles (variations génétiques héréditaires) offrant une relative immunité contre la maladie. Cette méthode, qui a déjà porté ses fruits pour l'étude d'autres pathogènes, pourrait être extrêmement fructueuse : si l'on identifiait de tels marqueurs, on pourrait cartographier aussitôt les régions qui ont été touchées autrefois par la peste, et celles qui à l'inverse ont été épargnées ! J'avais inclus en 2013 cette question à un programme de recherche européen, dans le cadre duquel nous avons passé en revue les différentes pistes évoquées par d'autres chercheurs - une forme de résistance au VIH avait notamment été présentée comme un possible marqueur génétique de la peste -, mais nous n'avons finalement rien trouvé de concluant. Si bien que je deviens sceptique quant aux perspectives de succès : cela fait maintenant plusieurs années que l'on recherche de tels marqueurs génétiques et je pense qu'à ce stade, s'ils existaient, on les aurait déjà identifiés.

Patrick Boucheron : Quant à moi, c'est en tant qu'historien des pouvoirs que j'ai rencontré la Peste noire. Ce qui m'a d'abord intéressé, c'était la disproportion entre cette catastrophe, qui reste à ce jour la plus terrifiante de l'histoire de l'humanité, et la difficulté à lui trouver des conséquences directes. Il y avait là une discordance entre ce qu'on attend d'une cause et ce qu'on espère de ses conséquences. Comme si la Peste noire, par sa massivité, par son universalité, par sa globalité - même si c'est un global discontinu, en archipel - mettait à l'épreuve la discipline historique, la débordant de toutes parts. La Peste noire m'apparaît donc comme un laboratoire de la causalité - qu'est-ce qu'une cause en histoire ? -, de la mondialité - jusqu'où le monde ? -, mais aussi de l'interdisciplinarité. Le socle empirique des savoirs historiens sur la peste, mais aussi leurs principaux paradigmes, date des années 1970-1980. Quand on parlait d'interdisciplinarité, c'était alors pour évoquer les rapports entre l'histoire politique, sociale, culturelle et l'archéologie, l'anthropologie, parfois les sciences sociales. Lorsque mes illustres devanciers voulaient savoir ce que c'était que la peste, ils allaient toquer à la porte du bureau de la peste de l'Institut Pasteur, y conversaient avec le docteur Henri Mollaret, et ce dernier leur en expliquait les rudiments. J'exagère à peine. Aujourd'hui, ça ne suffit plus et l'émergence des nouvelles

sciences du vivant et de l'environnement, de ces nouvelles approches que vous incarnez, impose de soulever à nouveaux frais la question de l'alliance entre naturalisme et constructivisme social. Jusqu'où peut-on, entre la microbiologie cellulaire, la génétique, la génomique des populations, entre vos disciplines et les miennes, tenter d'élaborer un questionnaire commun ?

Quelle place ce dialogue interdisciplinaire occupe-t-il dans vos travaux ?

J. K. : Comme je l'expliquais, c'est par l'envie d'apporter ma pierre à un vieux débat historique que j'ai été amené vers l'étude de la peste : quelle était la cause de la Peste noire ? L'agent responsable était-il le même que celui des pestes contemporaines, ce *Yersinia pestis* identifié par Alexandre Yersin à la fin du XIX^e siècle ? Ou bien présentait-il d'autres caractéristiques, qui l'auraient rendu plus virulent ? Depuis le séquençage génomique auquel nous avons procédé en 2010, nous pouvons affirmer que non, l'agent pathogène responsable au XIV^e siècle de la Peste noire ne présentait pas de différence marquée avec le bacille actuel, qui en est le descendant direct. Pas plus que les échantillons plus anciens que nous avons pu séquencer depuis n'en diffèrent de façon marquée. Ce n'est donc pas dans l'agent pathogène qu'il faut chercher les causes de la Peste noire, mais dans les facteurs environnementaux qui, à un moment donné, lui ont permis de ravager de vastes régions du monde.

De mon point de vue, l'archéogénétique s'intègre ainsi dans des débats historiques. Elle permet de répondre à certaines questions historiques, même si nous sommes bien conscients qu'il en est de nombreuses autres - sur la manière dont les épidémies ont été vécues, ont affecté les individus et les sociétés - pour lesquelles nous sommes tout à fait impuissants. C'est donc en étant pleinement conscients de ce que nous pouvions et de ce que nous ne pouvions pas apporter que nous avons réussi à nouer des dialogues fructueux avec les archéologues, qui ont l'habitude depuis plusieurs décennies de collaborer avec les sciences naturelles, et avec plusieurs historiens - le spécialiste de la peste justinienne Michael McCormick, de l'université de Harvard, est ainsi l'un des mes interlocuteurs réguliers.

Mais je dois dire que le dialogue avec les historiens n'est pas toujours évident. Certains considèrent que l'archéogénétique est inutile et apporte peu à la compréhension du passé.

Reste que, de mon point de vue, l'interdisciplinarité est consubstantielle à l'archéogénétique : nous comptons très largement sur les travaux des archéologues et des historiens, mais nous-mêmes nourrissons en retour leurs interprétations et leurs analyses de nouvelles informations. Pas sur toutes les questions, sans doute, ni sur toutes les périodes ; mais sur les périodes préhistoriques, et sur l'histoire des épidémies, je pense que notre apport est déterminant. J'aime comparer notre travail à la découverte d'une bibliothèque inconnue, constituée de l'ADN ancien et composée tout entière de 4 lettres uniquement : nous sommes capables de la lire, de la traduire, et nous pouvons la mettre à disposition des historiens. Elle ne contient certainement pas les réponses à toutes les questions, mais pourquoi ne l'intégreraient-ils pas à leurs analyses du passé ?

P. B. : Vous avez raison de le souligner, ce dialogue interdisciplinaire est indispensable, mais il n'est pas évident. Il peut se heurter à certains préjugés ou à des héritages culturels : la méfiance qu'a pu inspirer à certains la génétique des populations et la « biologisation du social » n'est pas infondée historiquement. De plus, chacun a tendance à considérer la science de l'autre comme une science auxiliaire. Vous avez besoin des archéologues pour vous fournir des restes osseux, et des historiens pour contextualiser les cimetières de peste. Mais parfois, ça ne coïncide pas. Par exemple, l'un des premiers cimetières sur lesquels vous et votre équipe avez travaillé à retrouver les traces du génome de *Yersinia pestis* pour la peste justinienne, celui du village d'Altenerding en Bavière, n'est pas documenté par les historiens. A la différence du cimetière londonien d'East Smithfield pour la Peste noire, on ne peut pas y croiser les sources. C'est que la peste des archéologues n'est pas la peste des historiens, qui n'est pas la peste des microbiologistes. Tel est le problème, déroutant mais passionnant, que j'ai découvert à mesure que je m'intéressais à la peste. Il faut dire que le Collège de France, où j'ai la chance d'enseigner, se prête bien à ce type de recherche : je peux y

échanger avec des paléoanthropologues comme Jean-Jacques Hublin, des spécialistes de génomique des populations comme Lluís Quintana-Murci, des microbiologistes comme Philippe Sansonetti, mais également des historiens de différentes aires culturelles, mondes indiens et africains notamment, auprès desquels je peux mieux comprendre pourquoi le passage de la peste n'est pas documenté de la même manière dans des sociétés qui ne partageaient pas les mêmes régimes d'historicité.

Ce dialogue interdisciplinaire m'intéresse aussi parce qu'il soulève la question des conditions de la recherche historique. Si l'Institut Pasteur a mis au point les techniques PCR permettant d'identifier la présence de *Yersinia pestis* dans des échantillons de pulpe dentaire, c'est parce que la peste reste aujourd'hui encore un enjeu de santé publique, là notamment où elle reste endémique - à Madagascar, aux États-Unis, au Canada, etc. -, sans même parler des enjeux de bioterrorisme qu'elle soulève. C'est bien parce que la peste est aujourd'hui « une maladie potentiellement émergente », selon les catégories de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), en tout cas nullement une maladie qui aurait été vaincue par la science, que des travaux scientifiques comme les vôtres connaissent un tel essor et que les historiens peuvent bénéficier de leurs retombées.

Ces enjeux brûlants plongent ainsi les historiens dans une temporalité dont ils n'ont pas l'habitude, celle d'une science en accélération constante, dont les résultats sont sans cesse nuancés et contredits par de nouvelles recherches, et c'est un véritable défi que d'articuler ce temps effréné de la science à celui, plus placide, de la recherche historique. D'autant que ce dialogue interdisciplinaire implique de prendre la mesure de l'incertitude qui régit les recherches d'archéogénétique. Vous qui pratiquez cette science, vous savez ce qu'elle a de hasardeux et d'hypothétique, et à quel point retrouver une aiguille dans une botte de foin est une tâche simple par rapport à la gageure qui consiste à rechercher l'ADN dégradé d'un pathogène ancien dans des restes osseux disséminés sous terre. Vous savez que votre terrain d'étude n'est pas la réalité biologique mais sa modélisation mathématique.

Mais les fabuleux espoirs que vos recherches soulèvent parmi les historiens les exposent, parfois, à une vision un peu naïve de ce

que peut la science. Car si vos travaux apportent, sur bien des points, des réponses aux interrogations des historiens - par exemple sur la continuité biologique des trois pandémies - ils ne périssent pas pour autant leur questionnaire. Autrement dit, l'ADN n'est pas le juge de paix qui fournirait une preuve définitive. Nous ne sommes pas sur une scène de crime où la médecine légale peut affirmer, triomphalement, « l'ADN a parlé ». L'intérêt de ce nouveau dialogue interdisciplinaire ne tient donc pas au fait qu'il réglerait une fois pour toutes l'ensemble des questions que nous nous posons, mais au fait qu'il nous impose de repenser l'échelle à laquelle nous observons la peste pour en écrire l'histoire.

A quelle échelle, justement, étudiez-vous la peste ?

J. K. : L'équipe avec laquelle je travaille compte aujourd'hui une centaine de personnes. Nous couvrons l'ensemble de l'histoire humaine, depuis les humains archaïques jusqu'à nos jours. Nos recherches portent sur tous les continents, sur les humains autant que sur tous les types de pathogènes et sur les hôtes de ces derniers - insectes et rongeurs - et sur les interactions entre les uns et les autres. Nous nous intéressons à l'évolution des pathogènes et à l'influence qu'ils exercent sur le génome humain. Nous nous intéressons aussi à l'évolution des réservoirs animaux tels les rats, quand bien même l'étude archéologique des rats reste trop peu développée et présente des difficultés propres : il n'existe pas de cimetières de rats, la découverte d'ossements est donc plus aléatoire que celle de restes humains et, jusqu'à présent, il n'a pas été possible d'identifier *Yersinia pestis* sur d'anciennes dépouilles de rats.

Nous avons en revanche pu identifier une évolution marquée dans l'hérédité génomique des rats au début du Moyen Age, contemporaine du reflux de la peste justinienne, sans pouvoir déterminer avec certitude si ces deux phénomènes étaient connectés. Je pense qu'il reste beaucoup à découvrir de ce côté-là : après tout, la peste est une maladie de rongeurs bien plus que d'hommes, elle ne frappe l'homme que par accident, et c'est parmi les populations de rongeurs que s'est joué l'essentiel de son histoire.

P. B. : Ce sont bien ces échelles de temporalité et de spatialité qui font tout l'intérêt, pour moi, du dialogue entre nos disciplines. Depuis quand la peste ? Le grand spécialiste d'histoire de la médecine Mirko Grmek ne disposait certes pas de vos moyens techniques, mais il savait déjà que la peste est une maladie relativement récente - dans l'échelle des temps biologiques en tout cas. Il pressentait déjà que c'était justement parce qu'elle était récente, et donc mal adaptée à l'homme, qu'elle était si mortelle - là où la lèpre, par exemple, maladie ancienne, est très bien adaptée à l'homme et donc peu mortelle, même si elle est très mutilante.

Seconde question : d'où raconter cette histoire ? Depuis les étoiles, en prenant pour cause première le rayonnement solaire qui change le climat et transforme, par exemple, au milieu du XIII^e siècle sur les rebords du plateau tibétain, les conditions naturelles de l'épizootie ? A l'échelle microscopique des mutations génétiques ? Ou bien, plus modestement, à l'échelle de sociétés humaines où les hommes meurent d'une maladie que nous savons être la peste, mais dont ils ignorent tout. Ce qui implique, en historien, à la fois de savoir et de ne pas savoir ; d'éclairer cette maladie à la lumière de la génétique, et de se mettre dans l'esprit de ceux qui croyaient vivre dans un monde sans microbe.

Tout l'enjeu du dialogue interdisciplinaire, et de la conversation que nous avons en ce moment, est de recomposer ensemble un monde peuplé d'agents humains et non humains, mais aussi de milieux naturels, un monde où tout évolue en même temps, et d'étudier la manière dont, dans ce monde changeant, la peste agit à la fois comme disease, comme illness et comme sickness, pour reprendre les catégories de l'anthropologie médicale. C'est-à-dire, un monde où, au fil du temps, des hommes qui ne sont pas tout à fait les mêmes qu'aujourd'hui, ni culturellement ni même biologiquement, au contact de puces et de rongeurs qui eux aussi ont une histoire, sont infectés par un bacille lui-même en constante évolution, contractent une maladie (disease), l'interprètent différemment en fonction de catégories médicales changeantes (illness), et deviennent des pestiférés (sickness) dont l'expérience est historique car elle dépend de ces différentes temporalités

imbriquées. Bref, de composer ensemble une histoire naturelle de la peste.

Cela n'implique pas nécessairement d'intégrer dans un récit continu et homogène les résultats des études historiques et des sciences naturelles - ainsi que s'emploient à le faire vaillamment certains chercheurs, comme Monica Green. Mais l'histoire des gènes et celle des hommes n'obéissent pas aux mêmes rythmes et je ne crois pas que l'on ait besoin de raconter la même histoire pour s'entendre. Il me semble que tout l'enjeu de ce dialogue interdisciplinaire est de prendre conscience, sans aucun relativisme, que l'histoire des généticiens et celle des historiens sont tout aussi valables et pertinentes l'une que l'autre dans leur ordre de réalité respectif, que l'une ne l'emporte pas sur l'autre, mais qu'il est illusoire de chercher à les faire coïncider. L'histoire de la peste ne peut être que globale et discontinue.

Propos recueillis par Clément Fabre.

LES AUTEURS

Johannes Krause est directeur du département d'archéogénétique humaine de l'Institut Max-Planck à Leipzig.

Membre du comité scientifique de L'Histoire et professeur au Collège de France, **Patrick Boucheron** mène actuellement des recherches sur la Peste noire pour un livre à paraître aux éditions du Seuil.

DATES CLÉS

430 av. n. è.

L'épidémie d'Athènes n'est pas la peste, mais le tableau qu'en fait Thucydide informe durablement les récits de peste.

Vers 100

Une maladie pestilentielle à bubons est décrite en Syrie, en Égypte et en Afrique.

541-767

Première pandémie attestée de peste (*Yersinia pestis*) : la peste justinienne, du nom de l'empereur romain d'Orient.

Milieu XIIe-début XVe siècle

La branche de *Yersinia pestis* responsable de la Peste noire apparaît dans le Qinghai, au nord-est du plateau tibétain.

1346

Le siège de Caffa par l'armée mongole marque conventionnellement le début de la deuxième pandémie, ou Peste noire.

1894

Début de la troisième pandémie et découverte du bacille *Yersinia pestis* par Alexandre Yersin.

1910-1911

Épidémie de peste pulmonaire en Mandchourie.

1934

Première campagne de vaccination contre la peste, à l'Institut Pasteur de Madagascar.

2010

Séquençage du génome de *Yersinia pestis* prélevé sur un échantillon du XVe siècle.

2017

Épidémie de peste pulmonaire à Madagascar.

À SAVOIR

Le nom de peste

Les noms (peste, plague, etc.) qui, dans différentes langues, désignent la maladie causée par le bacille *Yersinia pestis* ont, au fil des siècles, désigné plus largement tous types de maladies épidémiques particulièrement létales. Toute « peste » mentionnée dans les textes n'implique donc pas nécessairement *Yersinia pestis* !

COMMENT LA MALADIE SE TRANSMET

Dans le sens clinique du terme, la peste est une zoonose bactérienne touchant plus de 200 espèces d'animaux, sans compter des dizaines d'espèces de puces. Elle se transmet à l'homme par la piquûre de puces infectées, par le contact direct de tissus infectés, ou par l'inhalation de gouttelettes respiratoires infectées.

Lorsqu'elle se transmet par piqure ou contact, la peste est dite bubonique, le bacille se concentrant dans les ganglions lymphatiques qui forment des bubons. Il se répand ensuite dans le sang, puis dans les organes, et cause la mort par septicémie ou défaillance organique.

Lorsque le bacille gagne les poumons, la peste devient pneumonique : elle provoque l'affaissement des poumons et la mort par suffocation. Cette forme, encore plus létale et fulgurante, se transmet d'individu à individu par gouttelettes respiratoires.

À SAVOIR

Disease, illness et sickness

L'anthropologie de la médecine distingue ces trois termes, tous traduits en français par « maladie ». Disease désigne une altération biologique, indépendamment des descriptions médicales qui en sont faites et de son expérience vécue. Illness désigne l'expérience subjective de cette altération et son interprétation médicale dans une société donnée. Sickness, enfin, désigne le rôle social assigné au malade, une fois diagnostiqué.

SÉQUENÇAGE, MODE D'EMPLOI

Comme chaque cellule d'être vivant, chaque bactérie renferme de l'acide désoxyribonucléique, ou ADN. Cette molécule est composée d'une séquence de nucléotides (l'adénine, la cytosine, la guanine et la thymine, symbolisées par les quatre lettres A, C, G et T). Leur succession unique, formant une chaîne de plusieurs millions de maillons, contient l'information génétique, appelée génome. Séquencer l'ensemble des molécules d'ADN d'un organisme, c'est-à-dire reconstituer son génome, est une opération complexe. Depuis les premiers séquençages partiels, à la fin des années 1970, cette opération a connu plusieurs révolutions techniques majeures, permettant aujourd'hui d'obtenir des génomes de milliards de nucléotides en quelques heures, pour quelques centaines d'euros.

On ne lit pas le génome d'un bloc, mais par séquences de quelques centaines de nucléotides chacune. Cela implique une série de réactions chimiques pour extraire les molécules d'ADN, les fractionner, les démultiplier et les coupler à des molécules fluorescentes qui, excitées avec un laser, émettent différentes

couleurs. Encore ces opérations ne peuvent-elles être réalisées que sur une « puce », du format d'une lame de microscope, sur laquelle ont été disposés des millions de puits microscopiques dans lesquels ces réactions chimiques ont lieu simultanément.

A l'issue de ces opérations complexes, on obtient un fichier informatique regroupant dans le désordre ces millions de séquences d'ADN (on parle de « lectures d'ADN »). Reste à les assembler pour reconstituer le génome séquencé. C'est alors que la bio-informatique entre en jeu. Au moyen d'une grappe de calcul - des dizaines d'ordinateurs reliés les uns aux autres - on compare toutes ces petites lectures d'ADN à celle d'un génome de référence de l'espèce : on les localise ainsi, ce qui permet de les assembler et de repérer les variations par rapport au génome de référence.

Le processus est le même pour l'ADN ancien, à ceci près qu'il faut surmonter davantage d'obstacles. Lorsqu'on a la chance de trouver des traces d'ADN (humain dans les restes fossiles, bactérien dans la pulpe dentaire), il est très détérioré : il est fractionné en séquences de dizaines de nucléotides seulement, dont les extrémités ont muté en d'autres nucléotides. Le risque est grand, enfin, que l'ADN d'intérêt soit mélangé à celui d'autres espèces et à de l'ADN plus récent. On sait aujourd'hui surmonter ces différentes difficultés. Reste que le séquençage comporte toujours une part d'incertitude, certes infime, si bien qu'il faut obtenir plusieurs lectures d'un même morceau d'ADN pour être sûr de son séquençage au nucléotide près. Pour l'ADN ancien, il est rare que le matériel génétique soit suffisamment conservé pour parvenir à ce degré de certitude.

Étienne Patin, chercheur CNRS à l'Institut Pasteur.