

> évoquées dans cet article (et bien d'autres encore) : dosages sanguins particuliers, analyses génétiques, imagerie cérébrale...

De plus en plus de centres hospitaliers universitaires entament aussi des recherches sur ces maladies organopsychiatriques. Les progrès des connaissances devraient permettre de mieux soigner non seulement ces maladies, mais peut-être aussi d'authentiques maladies psychiatriques. En effet, dans ces dernières, les éléments perturbateurs identifiés (inflammation, carences vitaminiques, troubles hormonaux, etc.) interviennent souvent en tant que facteurs aggravants : ils modulent la vulnérabilité du cerveau face aux épreuves auxquelles nous sommes soumis, comme un deuil ou un licenciement, qui augmentent le risque de dépression. On estime ainsi qu'une inflammation cérébrale cause ou aggrave les symptômes dans 20 à 30% des dépressions. Quand elle est provoquée par un élément psychologique, comme un stress excessif, un cercle vicieux s'instaure : le stress cause une inflammation, qui accroît la vulnérabilité au stress. C'est ce qui explique que les personnes victimes de traumatismes infantiles aient des réponses inflammatoires particulièrement marquées face aux événements stressants, comme l'a montré en 2006 Thaddeus Pace, de l'université Emory, aux États-Unis.

MALADIE PSYCHIATRIQUE SUSPECTÉE ? UN BILAN BIOLOGIQUE S'IMPOSE

Signe de ces influences mutuelles entre corps et esprit, la Haute autorité de santé (HAS) recommande d'effectuer systématiquement un bilan biologique minimal dès qu'une pathologie psychiatrique est suspectée. Il se fonde notamment sur une analyse sanguine, pour détecter d'éventuels dysfonctionnements de la thyroïde, des reins ou du foie. Cependant, en l'état actuel des connaissances, ce bilan semble insuffisant : il ne comporte par exemple pas de mesure du taux de vitamine B12, dont la carence a causé les troubles de Nicolas, que nous avons décrits en ouverture de cet article. Heureusement, de plus en plus de psychiatres effectuent malgré tout cet examen et l'errance diagnostique de ce patient, qui remonte à une dizaine d'années, serait moins probable aujourd'hui. Le bilan minimal mériterait aussi d'être étoffé avec la recherche systématique d'une inflammation cérébrale.

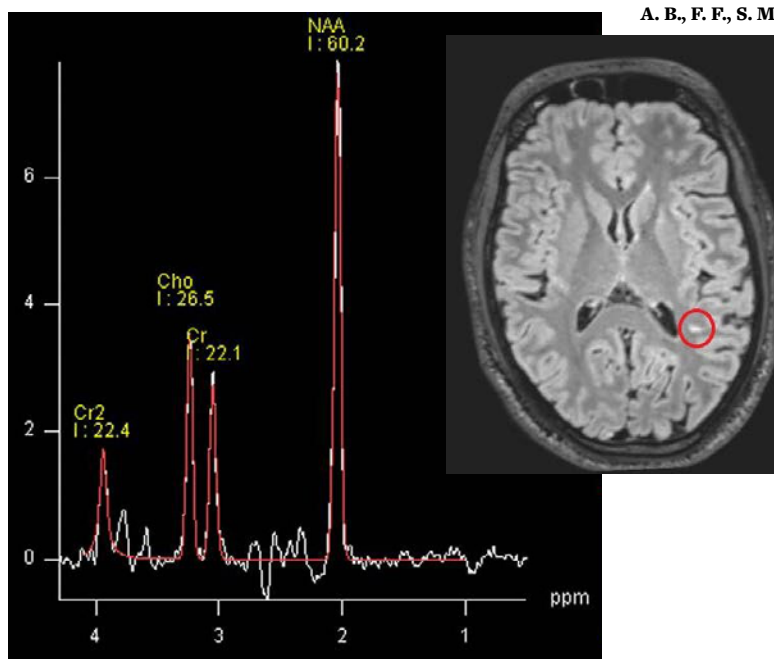
Les nouvelles connaissances sur l'importance des facteurs biologiques n'influencent pas que le diagnostic, mais aussi le soin. Chez les patients atteints de trouble dépressif résistant, par exemple, on recommande déjà d'optimiser les taux d'hormones thyroïdiennes. Bien sûr, cela ne doit pas conduire à s'éloigner des méthodes psychothérapeutiques.

HISTOIRE D'UNE FAUSSE SCHIZOPHRÉNIE

Jean avait été diagnostiqué schizophrène, mais il présentait quelques symptômes inhabituels, comme des amnésies ou des troubles de l'équilibre. Il nous a donc été adressé pour des examens complémentaires. Nous avons effectué un large bilan : tests sanguins, ponction lombaire, spectro-IRM – qui permet de détecter certains éléments caractéristiques de perturbations métaboliques dans le cerveau (à gauche)... C'est finalement une IRM classique qui nous a mis sur la piste : l'image présentait des

« hypersignaux » atypiques (comme la zone blanche dans le cercle rouge, à droite), qui trahissaient une inflammation. Mais d'où venait cette inflammation ? Il a fallu une biopsie cérébrale (des chirurgiens ouvrent le crâne du patient afin de prélever un minuscule morceau de tissu) pour répondre et aboutir au diagnostic exact : Jean était victime d'une vasculite X, une forme très rare de maladie inflammatoire des vaisseaux sanguins.

A. B., F. F., S. M.



Le soin mental ne fait que retrouver un chemin qu'il n'aurait jamais dû quitter : jusqu'en 1968, en France, la neurologie et la psychiatrie étaient exercées au sein d'une seule et même spécialité, la neuropsychiatrie. Après le clivage, la neurologie a pris en charge les pathologies où l'on détectait des lésions et la psychiatrie celles attribuées à des causes psychologiques. Mais on sait aujourd'hui que la frontière n'est pas si claire et que même quand aucune lésion n'est visible, de multiples facteurs biologiques peuvent perturber le cerveau à l'échelle moléculaire. Les différentes branches du soin mental ont donc tout intérêt à converger à nouveau, ou à interagir au maximum. Et à embarquer au passage quelques autres branches de la médecine, les recherches récentes ayant montré toute l'influence des systèmes hormonaux, digestif, cardiaque et immunitaire. L'esprit ne s'ancre pas seulement dans le cerveau, mais dans tout le corps. ■

L'ESSENTIEL

> La zooarchéologie par spectrométrie de masse, ou ZooMS, est une technique récente permettant, à partir d'un tout petit fragment d'os, d'identifier le groupe zoologique auquel appartient le fossile.

> Cette technique a été appliquée dès 2014 à des débris fossiles trouvés dans des sites

préhistoriques où des humains étaient présents. Il s'agissait en particulier de la grotte de Denisova, qui a été occupée par plusieurs espèces humaines.

> Grâce à ZooMS et à des techniques d'analyse complémentaires, les chercheurs ont fait de spectaculaires découvertes sur les interactions de ces espèces.

LES AUTEURS



THOMAS HIGHAM
directeur de l'unité
de datation au radiocarbone
et par accélérateur
à l'université d'Oxford,
au Royaume-Uni



KATERINA DOUKA
archéologue à l'institut
Max-Planck de science
de l'histoire humaine,
à Iéna, en Allemagne

Faire parler les vieux débris

Identifier le groupe animal auquel correspond un fragment d'os fossile : c'est ce que permet une technique récente dénommée ZooMS. Son application aux débris préhistoriques de la grotte de Denisova, en Sibérie, a contribué aux découvertes spectaculaires sur les humains qui s'y sont côtoyés il y a des dizaines de milliers d'années.



L'arrivée à Denisova est toujours un soulagement. Depuis Novossibirsk, 11 heures de voiture sur des routes accidentées traversant la steppe et les contreforts de l'Altaï sont nécessaires. Quand enfin, au détour d'un chemin de terre, apparaît le campement des chercheurs, on oublie aussitôt le long voyage : le paysage de rivières sauvages parcourant des vallées encaissées, parsemées de maisons traditionnelles en bois et survolées en permanence par des aigles royaux, a de quoi couper le souffle...

À quelques centaines de mètres du camp, une grotte calcaire domine la rivière Anouï. Elle nous fascine, car c'est là que nous allons participer à certaines des recherches les plus avancées sur les origines humaines. La grotte de Denisova est en effet au cœur d'une révolution technique qui promet de changer notre vision des interactions entre nos divers ancêtres paléolithiques. Une nouvelle technique, la zooarchéologie par spectroscopie de

masse ou ZooMS (acronyme de l'anglais *zooarchaeology by mass spectrometry*), démultiplie en effet nos données en permettant d'identifier la famille animale – au sens phylogénétique du terme – dont provient un fragment d'os. Jusqu'à présent, les nombreux microvestiges de ce type ne semblaient pas pouvoir apporter d'information. Mais l'analyse des molécules de collagène qu'ils recèlent change la donne. Nous sommes par exemple désormais capables de déterminer si un fragment osseux de Denisova appartient ou non à la famille des hominidés, c'est-à-dire des humains et des grands singes. Quand, en outre, on parvient à extraire de l'ADN de ce fragment et à l'analyser, on peut préciser l'espèce à laquelle il appartient.

Notre espèce, *Homo sapiens*, est sortie d'Afrique il y a plusieurs centaines de milliers d'années. Au cours de leur expansion en Europe et en Asie, nos ancêtres *sapiens* ont rencontré d'autres humains – des Néandertaliens en particulier – puis les ont côtoyés pendant plusieurs millénaires, alors que ces cousins se raréfiaient, avant de disparaître. Aujourd'hui, >



Les petits fragments osseux que l'on découvre en masse dans les grottes préhistoriques proviennent parfois d'humains. Comment les reconnaître ?

> nous savons avec certitude qu'*H. sapiens* a croisé ces autres espèces humaines au cours de la transition entre le Paléolithique moyen (350 000 à 45 000 ans avant le présent) et le Paléolithique supérieur (de 45 000 à 12 000 ans avant le présent). Comment? Parce que nous portons leurs gènes en nous.

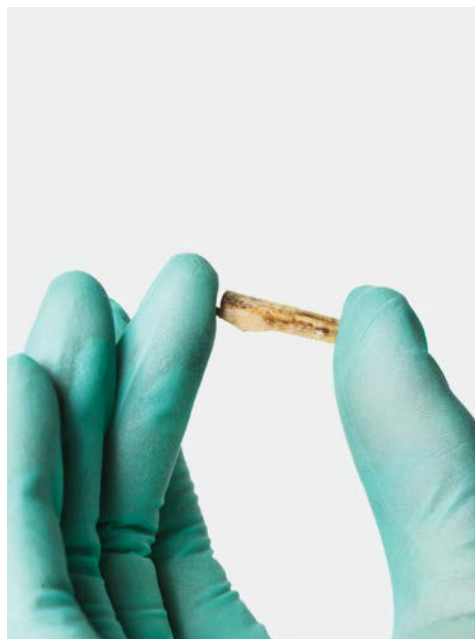
Ce que, en revanche, nous ignorons et aimerions savoir, c'est où et quand nos divers ancêtres se sont croisés, avec quelle fréquence et s'ils se sont influencés culturellement. Certes, nous disposons de nombreux sites archéologiques regorgeant d'outils lithiques et d'autres artefacts datant de la période de transition. Pour autant, la plupart – et c'est le cas de la grotte de Denisova – n'ont pas livré de fossiles humains assez complets pour qu'il soit possible de leur assigner une espèce sur la seule base de leurs caractères osseux. Cette limite a malheureusement empêché de déterminer quelles espèces ont fait quoi, où et quand. Mais c'est en train de changer.

La datation directe d'un fossile nécessite de sacrifier une partie de l'os. Les conservateurs de musées rechignent donc à donner en datation les os relativement complets que contiennent leurs collections. Ils n'ont pas les mêmes réserves s'agissant de débris. Quand des os fossiles sont trouvés en association avec des objets – comme à Denisova et dans bien d'autres sites –, il est particulièrement intéressant de les dater directement. Pour nombre de chercheurs, l'usage d'ornements et d'autres objets symboliques, que l'on tend à considérer comme un trait cognitif moderne, serait propre à *H. sapiens*. Mais certains sont d'avis que les Néandertaliens, et éventuellement d'autres espèces humaines, ont aussi eu ce genre de comportements symboliques. Ces chercheurs envisagent même que ces humains dits archaïques auraient transmis une partie de leurs traditions à *H. sapiens*.

Cet exemple illustre l'importance d'identifier et de dater les fragments osseux trouvés dans les grottes, afin de restituer de façon assez détaillée le cadre chronologique des sites préhistoriques. C'est encore plus vrai s'agissant des sites de la période de transition.

LA GROTTE DE DENISOVA, SITE D'IMPORTANCE MAJEURE

Les archéologues russes fouillent la grotte de Denisova depuis les années 1980. Ce site majeur n'est toutefois devenu vraiment célèbre qu'après 2010. Cette année-là, autour de Johannes Krause, de l'institut Max-Planck d'anthropologie évolutionniste de Leipzig, une équipe de paléogénéticiens est parvenue à extraire et à séquencer l'ADN de Denisova 3, un petit morceau de phalange découvert dans la grotte sibérienne en 2008. Or cet ADN a révélé qu'il appartenait à une espèce humaine



Ce fragment osseux provenant de la grotte de Denisova est le plus récent spécimen à avoir été identifié comme étant celui d'un hominidé grâce à la technique ZooMS.

inconnue, plus proche des Néandertaliens que de nous. La phalange, détruite par l'extraction d'ADN, était celle d'une petite fille. Longtemps nommée «femme X», cette petite fille faisait partie d'une population disparue, les Denisoviens. Depuis cette découverte spectaculaire, on a mis au jour plusieurs dents et os humains, qui se sont révélés soit d'enisoviens, soit néandertaliens.

Ces découvertes illustrent le grand intérêt des données que l'on extrait désormais des (fragments de) fossiles grâce aux techniques paléobiologiques modernes, dont la ZooMS. Ces techniques sont non seulement aptes à révéler des espèces humaines ignorées, mais renseignent aussi sur leurs interactions avec *H. sapiens*. La paléogénétique, par exemple, nous a appris qu'au cours des 100 000 dernières années, les Néandertaliens se sont métissés au moins trois fois avec nos ancêtres *sapiens*. Nous avons également mis en évidence que les Denisoviens se sont métissés non seulement avec les Néandertaliens, mais aussi avec nos ancêtres *sapiens*.

C'est ainsi que l'ancienne vision d'un *H. sapiens* sortant d'Afrique et éliminant tous les autres humains rencontrés sur son chemin est désormais écartée, et remplacée par un scénario bien plus compliqué d'échanges génétiques entre groupes préhistoriques.

Toutefois, la plupart des fossiles découverts à Denisova sont si incomplets que nous ne savons discriminer ceux qui sont humains; les strates du site sont en outre notoirement difficiles à dater. C'est pourquoi, il y a six ans, en tant que spécialistes de la datation, nous avons voulu contribuer aux recherches sur Denisova.

La datation de vestiges du Paléolithique moyen et du Paléolithique supérieur est en

HOMINIDÉS ET HOMININÉS

Ici, le terme d'hominidés regroupe la lignée des humains et des grands singes (humains, orangs-outans, chimpanzés, gorilles et formes disparues). Le terme d'homininés désigne la lignée des formes humaines et préhumaines depuis le dernier ancêtre commun avec les chimpanzés.

À Denisova, tous les vestiges d'hominidés sont minuscules

effet d'autant plus importante que les outils pouvant être associés à des périodes précises manquent dans les sites préhistoriques. Nous avons donc recherché un moyen systématique d'obtenir des chronologies fiables pour Denisova et d'autres sites.

En 2014, lors d'une réunion de l'équipe de Denisova, nous avons eu l'idée d'une nouvelle approche à même de donner une vision nuancée des échanges entre *H. sapiens*, Néandertaliens et Denisoviens. À Denisova, tous les vestiges humains sont minuscules: ils ne mesurent généralement que de 3 à 5 centimètres. Le morceau de phalange de la femme X, par exemple, avait la taille d'une lentille et pesait moins de 40 milligrammes! Beaucoup des vestiges osseux du site ont en effet été réduits en petits morceaux par les prédateurs tels que les hyènes, qui aiment mâchouiller des os quand elles allaitent.

Depuis 2008, plus de 135 000 ossements divers ont été mis au jour à Denisova, mais 95% d'entre eux sont trop fragmentaires pour être identifiés visuellement. En revanche, dans ces fragments, des macromolécules biologiques, dont de l'ADN, sont remarquablement

préservées, grâce aux températures négatives qui règnent toute l'année. De fait, les deux génomes complets les plus anciens jamais retrouvés proviennent tous deux de fossiles de Denisova.

D'où un défi essentiel: construire un crible capable d'identifier des fragments humains perdus dans un amas de milliers de petits os, comme une aiguille l'est dans une botte de foin. Y parvenir signifie aussi obtenir plus de nouvelles données génétiques et chronologiques, voire, comme cela est déjà arrivé, identifier une nouvelle espèce. C'est en menant ces réflexions que nous avons compris que la ZooMS était la bonne technique pour atteindre nos objectifs.

UNE TECHNIQUE D'ANALYSE DU COLLAGÈNE DES OS

La zooarchéologie par spectroscopie de masse pourrait aussi être nommée «prise de l'empreinte peptidique du collagène». Grâce à cette technique, les chercheurs peuvent identifier à partir des protéines d'un os le groupe taxonomique (la famille d'espèces) auquel appartient l'individu dont l'os provient. La taxonomie consiste en effet à classer les organismes vivants en «taxons», c'est-à-dire en groupes définis par une série de traits communs. L'un de ces traits est la composition du collagène.

Rappelons que les collagènes sont des protéines particulières, c'est-à-dire des macromolécules polypeptidiques (les peptides sont des polymères d'acides aminés reliés entre eux par des liaisons peptidiques), qui jouent dans les organismes animaux un important rôle structural. Le collagène des os, plus particulièrement, est constitué de centaines de peptides, qui varient légèrement ➤

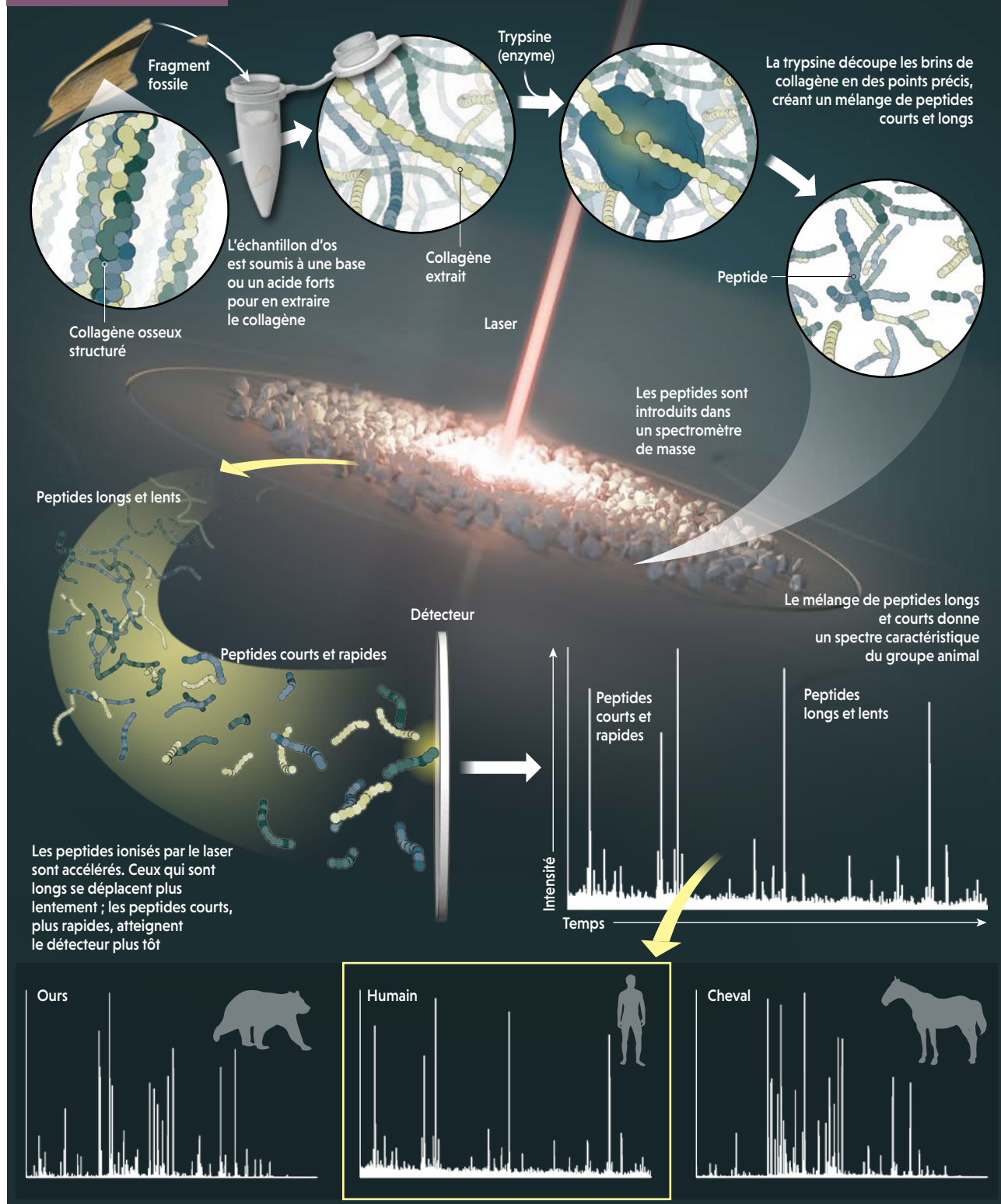


Les deux auteurs et des collègues étudient comment prélever au mieux des échantillons dans les strates de la grotte de Denisova, en vue de les analyser par ZooMS et de les dater par le radiocarbone.

MAIS À QUI APPARTIENT CET OS?

ZooMS assigne une famille zoologique ou un genre à un fragment osseux. La technique consiste à analyser le collagène osseux, un type de protéine qui, dans un os, se conserve longtemps. Une enzyme découpe le collagène en ses composants, les chaînes de peptides. Un laser

ionise ensuite les peptides, ce qui permet de les accélérer au sein d'un spectromètre de masse et de les détecter. La série constituée par les temps d'arrivée sur le détecteur des divers peptides, temps qui dépendent de leurs masses, caractérise le collagène et la famille animale dont il provient.



> d'une famille animale à l'autre. À chacune correspond donc une certaine signature peptidique du collagène osseux. En comparant la composition d'un collagène osseux à celles consignées dans une bibliothèque de compositions peptidiques associées à des animaux connus, il est donc possible d'assigner à un énigmatique fragment osseux une famille, un genre, voire une espèce.

La ZooMS a été mise au point par Michael Buckley, qui est aujourd'hui à l'université de Manchester, et par Matthew Collins, de l'université d'York. Au cours de la dernière décennie, cette technique a démontré son efficacité dans l'identification des os animaux trouvés dans les sites archéologiques. Elle est relativement bon marché, puisqu'elle coûte 5 à 10 dollars par échantillon. Elle a aussi l'avantage d'être peu destructive, puisque seulement de 10 à 20 milligrammes d'os par analyse sont nécessaires. Autre atout : sa rapidité – une seule personne peut traiter des centaines d'ossements par semaine.



Avec le fragment DC1227, les chercheurs ont enfin trouvé l'aiguille dans la botte de foin



En 2014, à notre connaissance, personne n'avait employé la ZooMS pour identifier des os humains. Étant donné que cette technique peut s'appliquer même à de tout petits fragments, nous pensions qu'il fallait essayer. À Denisova, comme nous l'avons indiqué, la préservation du collagène osseux et de l'ADN est sans égale. L'utilisation de la ZooMS sur ce site nous semblait donc prometteuse.

Nous savions toutefois que la méthode ne permet pas d'identifier l'espèce. En effet, les signatures peptidiques du collagène de l'espèce humaine actuelle et des grands singes se ressemblent trop. Toutefois, comme aucun grand singe ne vivait en Sibérie au Paléolithique, l'attribution d'un fragment osseux trouvé à Denisova à la famille des hominidés suffit à le déclarer humain.

Une fois le caractère humain d'un fragment établi, le séquençage et l'analyse de l'ADN qu'il contient devaient permettre d'identifier

l'espèce dont il provient. Lors de notre réunion de 2014 à Denisova, était présent Svante Pääbo, de l'institut Max-Planck d'anthropologie évolutionniste. Ce paléogénéticien est célèbre pour avoir lancé le projet *Génome de Néandertal*, qui a révélé non seulement le génome d'*Homo neanderthalensis*, mais aussi celui des Dénisoviens. Nous ne connaissions alors Svante Pääbo que de réputation, et nous voulions avoir son avis sur notre idée de trier des fragments osseux à l'aide de ZooMS, voire le convaincre de nous aider. Or il a décidé immédiatement de participer.

DES MILLIERS DE FRAGMENTS D'OS À ANALYSER

Nous avons aussi discuté de notre projet avec Anatoly Derevianko, de l'Académie russe des sciences, qui supervise le travail scientifique mené à Denisova, et avec Michael Shunkov, qui y dirige les fouilles. Tous deux se sont aussi déclarés intéressés. C'est ainsi que, dès 2014, nous avons pu commencer à échantillonner plusieurs milliers de petits fragments osseux fraîchement extraits d'une strate et censés être inexploitable (voir les photos page 56).

Le travail devait en principe pouvoir se faire vite. Dans la pratique, il était énorme, car il nous a fallu extraire soigneusement de chaque fragment une minuscule quantité de poudre d'os, sans rien toucher et en prenant d'énormes précautions afin de nous assurer que l'ADN ancien contenu dans l'échantillon ne serait pas contaminé par de l'ADN contemporain. Samantha Brown, l'une de nos étudiantes, s'est attelée à cette minutieuse tâche dans le cadre de son mémoire de master, en y consacrant d'innombrables heures au sein de notre laboratoire à l'université d'Oxford.

Le père de la ZooMS, Michael Buckley, nous a aussi aidés. Après avoir rassemblé 700 à 800 fragments osseux, Samantha Brown s'est rendue dans son laboratoire afin d'y préparer ces échantillons et de les analyser. Les résultats étaient intéressants : nous avions affaire à des os de mammouths, de hyènes, de chevaux, de rennes, de rhinocéros à poils laineux, bref à tout le bestiaire du film d'animation *L'Âge de glace* ; mais d'os d'hominidé, point !

Décus, nous avons toutefois réessayé avec un deuxième lot de fragments. Un soir de l'été 2015, Michael Buckley nous écrivit : le fragment DC1227 portait la signature peptidique des hominidés. Nous avions enfin trouvé l'aiguille dans la botte de foin. Apparemment, notre idée folle s'était concrétisée !

Tôt le lendemain, nous allâmes rechercher DC1227 dans nos archives. Mauvaise surprise : sa taille de seulement 25 millimètres ne laissait pas beaucoup d'os à prélever pour la datation et le séquençage. Nous avons cependant gardé >

> espoir, l'ADN étant très bien conservé à Denisova. Avant que Samantha n'emporte le fragment DC1227 à Leipzig dans le laboratoire de Svante Pääbo pour extraction et analyse de l'ADN, nous avons photographié en haute résolution cet os, l'avons scanné aux rayons X et extrait des échantillons en vue de le dater et d'analyser sa composition isotopique.

Quelques semaines plus tard, les résultats de la datation sont arrivés : l'absence de tout carbone radioactif dans l'échantillon signifiait que ce petit bout d'os avait plus de 50000 ans. Puis nous avons appris de Svante Pääbo que son ADN mitochondrial – l'ADN contenu dans les mitochondries (des organites des cellules), qui est transmis par la mère – indiquait que la mère de l'individu était néandertalienne.

L'équipe de Svante Pääbo a aussitôt entrepris d'extraire de DC1227, appartenant à un individu que l'on a désormais dénommé « Denisova 11 » ou « Denny », de l'ADN nucléaire (ADN des noyaux des cellules). Pendant qu'elle se livrait à cette tentative hautement technique et délicate d'obtention de cet ADN tellement plus riche en informations que l'ADN mitochondrial, nous avons décidé de tester notre approche sur un autre site.

ZOO MS SUR LA GROTTÉ DE VINDIJA

La grotte de Vindija, en Croatie, est un site clé pour comprendre le sort des Néandertaliens tardifs en Europe. Les datations par le radiocarbone ont longtemps suggéré que certains d'entre eux étaient encore présents en Europe il y a quelque 30000 ans. Cela laissait donc ouverte la possibilité d'une très longue cohabitation entre *H. neanderthalensis* et *H. sapiens*, puisque ce dernier a pénétré en Europe il y a quelque 43000 ans. Une coexistence aussi longue suggérait que, plutôt que d'être acculés à l'extinction par les humains modernes, les Néandertaliens ont été assimilés au sein de leur population.

Pendant que nous réexaminions la chronologie de Vindija, nous avons pensé qu'il pourrait être intéressant d'étudier avec ZooMS les os non identifiés du site. Les recherches déjà menées sur les os les plus complets de Vindija avaient montré que 80% d'entre eux provenaient d'ours des cavernes. Nous ne nous attendions donc pas à une faune aussi variée que celle de Denisova. C'est Cara Kubiak, une autre de nos étudiantes, qui a pris le projet en charge.

Le 28^e fragment des 383 que nous analysons nous fit la surprise de révéler une signature peptidique hominidée. L'étude paléogénétique que l'équipe de Svante Pääbo a ensuite menée a établi que le fragment correspondant appartenait à un Néandertalien. Curieusement, cet os d'environ 7 centimètres



À gauche : un échantillon de 20 milligrammes doit être prélevé dans chaque minuscule fragment, afin de pouvoir en établir la signature peptidique avec ZooMS. À droite : des échantillons sont en cours de préparation afin de les dater par le radiocarbone.

de long portait des entailles et d'autres traces d'intervention humaine. Les os néandertaliens présentent parfois ces marques, qui pourraient bien être des traces de boucherie, donc de cannibalisme.

Noté Vi-28, ce spécimen s'est révélé jouer un rôle majeur dans nos travaux chronologiques. Dans le passé, les archéologues et les préparateurs croates avaient traité les os de Vindija avec des produits conservateurs afin de les protéger. Malheureusement, cette pratique avait ajouté du carbone aux os, ce qui a rendu très difficile leur datation par le radiocarbone. Mais comme on le croyait non humain, Vi-28 n'avait pas été traité ainsi. Son âge exact pouvait donc être déterminé. La méthode du radiocarbone nous a ainsi indiqué que Vi-28 appartenait à un Néandertalien qui avait vécu il y a plus de 47000 ans.

Publiée en 2017 avec les dates obtenues pour d'autres Néandertaliens, cette découverte montre qu'*H. neanderthalensis* a disparu de Vindija il y a plus de 40000 ans, donc avant l'arrivée d'*H. sapiens* sur le site. Les précédentes datations, qui indiquaient 30000 ans, étaient donc fausses, à cause du carbone ajouté aux os par le traitement de conservation et qui n'avait pu être retiré correctement. ZooMS, une fois de plus, avait prouvé son utilité.

D'autres équipes ont aussi obtenu de très bons résultats avec ZooMS. En 2016, Frido Welker, aujourd'hui au Muséum d'histoire



BIBLIOGRAPHIE

V. Slon *et al.*, **The genome of the offspring of a Neanderthal mother and a Denisovan father**, *Nature*, vol. 561, pp. 113-116, 2018.

T. Deviese *et al.*, **Direct dating of Neanderthal remains from the site of Vindija Cave and implications for the Middle to Upper Paleolithic transition**, *PNAS*, vol. 114 (40), pp. 10606-10611, 2017.

F. Welker *et al.*, **Palaeoproteomic evidence identifies archaic hominins associated with the Châtelperronian at the Grotte du Renne**, *PNAS*, vol. 113 (40), pp. 11162-11167, 2016.

S. Brown *et al.*, **Identification of a new hominin bone from Denisova Cave, Siberia using collagen fingerprinting and mitochondrial DNA analysis**, *Scientific Reports*, vol. 6, article 23559, 2016.

naturelle du Danemark, et ses collègues ont utilisé la technique pour identifier 28 fossiles d'homininés parmi les fragments d'os d'espèce indéterminée de la grotte du Renne, en Bourgogne. Il y a plusieurs décennies, des chercheurs y ont en effet découvert des os néandertaliens en association avec un ensemble d'objets étonnamment élaborés, dont des outils en os ainsi que des pendentifs et d'autres ornements corporels, autant d'artefacts de la culture châtelperronienne censée avoir marqué la transition entre le Paléolithique moyen et le Paléolithique supérieur en Europe occidentale.

Cette découverte allait à l'encontre de l'idée ancienne selon laquelle seul *H. sapiens* avait pu produire de tels objets. La controverse est allée bon train, entre ceux qui croyaient les Néandertaliens vraiment associés à ces objets perfectionnés et ceux qui avançaient qu'une perturbation des strates archéologiques du site était à l'origine d'un mélange dans les mêmes couches d'os néandertaliens et d'objets plus récents dus à *H. sapiens*.

Les 28 fragments osseux que Frido Welker et ses collègues ont identifiés comme humains grâce à ZooMS venaient tous clairement de la même couche que les outils et ornements perfectionnés. Quand ils ont séquencé les os, les résultats étaient sans équivoque: les spécimens étaient néandertaliens et non *sapiens*. Ainsi, ZooMS a clairement mené à la conclusion que l'industrie châtelperronienne et d'autres industries de la période de transition étaient bien le fait de Néandertaliens: les capacités cognitives de ces derniers étaient supérieures à l'idée que l'on s'en faisait.

DE MÈRE NÉANDERTALIENNE ET DE PÈRE DÉNISOVIE

Pendant toute la durée de nos travaux à Vindija, nous avons continué à analyser des échantillons de Denisova dans l'espoir que nous pourrions ajouter au corpus de «nouveaux» fossiles humains. Nos efforts ont payé. Nous avons découvert deux fragments supplémentaires associés à des hominidés: DC3573, qui s'est révélé appartenir à un Néandertalien d'il y a plus de 50000 ans, et DC3758, un os vieux de 46000 ans dans lequel l'ADN ancien n'avait malheureusement pas été préservé. Plus de 5000 fragments osseux nous ont à ce jour livré un total de 5 os d'homininés qui, sans ZooMS, seraient probablement restés à jamais ignorés.

Toutefois, le résultat le plus passionnant dû à cette technique devait encore venir. En mai 2017, nous nous sommes rendus à l'institut Max-Planck d'anthropologie évolutionniste afin de rencontrer Matthias Meyer et Janet Kelso, des membres éminents du laboratoire de Svante Pääbo. La rencontre était

organisée afin de nous informer sur ce qu'il en était de Denisova 11. L'extraction d'ADN nucléaire s'était-elle révélée possible? Avait-elle livré des informations sur cet individu?

Il n'arrive pas souvent en science d'apprendre quelque chose de renversant, mais c'est exactement ce que Matthias Meyer et Janet Kelso nous réservaient. L'ADN nucléaire, nous ont-ils appris, était curieusement composé: la moitié correspondait à un Néandertalien, et l'autre moitié semblait provenir d'un Denisovien. Ils pensaient que Denisova 11 était un hybride à 50/50. Pour exclure toute possibilité d'erreur, l'équipe était en train de refaire les tests pour vérifier cet extraordinaire résultat.

Quelques mois plus tard, les chercheurs ont confirmé ce résultat initial. L'ADN mitochondrial ne nous avait révélé que la moitié du tableau: l'individu humain que nous avions identifié était bien une métisse dont la mère était néandertalienne et le père denisovien – en d'autres termes, un hybride de première génération, comme disent les généticiens. L'équipe de Denisova a publié cette incroyable découverte en septembre 2018, dans la revue *Nature*.

Nous savons donc grâce à l'ADN que Denisova 11 était un individu féminin qui vécut il y a entre 90000 et 100000 ans. Une analyse de la densité osseuse du fragment à l'aide de notre scanner a permis à notre collègue Bence Viola, de l'université de Toronto, d'estimer que Denisova 11 était âgée d'au moins 13 ans à sa mort. Son père denisovien avait lui-même un lointain ancêtre néandertalien, qui vécut plusieurs centaines de générations avant lui.

Nous ne pourrions bien sûr jamais savoir comment ces unions mixtes se produisaient pendant la Préhistoire, mais nous savons avec certitude qu'elles ont bien eu lieu. Nous ne pouvons pas davantage établir de quelle façon Denisova 11 est morte, mais nous savons que ses restes ont probablement été déposés dans les sédiments de la grotte par un prédateur, une hyène peut-être.

Denisova 11 est-elle morte parmi les siens, qui l'ont ensuite enterrée lors d'une cérémonie, pour être ensuite déterrée par une hyène? Ou bien a-t-elle été tuée par un prédateur? Pendant des dizaines de millénaires, ce minuscule morceau de son corps est resté intact dans l'obscurité de la grotte, et il aurait bien pu y rester très longtemps encore. Les techniques d'avant-garde de la zooarchéologie par spectroscopie de masse, de la spectrométrie de masse par accélérateur appliquée à la datation et du séquençage de l'ADN fossile ont permis d'établir quelques éléments de sa vie. Ce succès nous porte à espérer que ZooMS nous livrera encore de très nombreux autres secrets cachés dans les ossements. ■

L'ESSENTIEL

> Les premières observations fiables de nanobulles stables, formées sur une surface, datent de 2000.

> On s'attendrait à ce que des bulles de cette taille aient une pression interne très élevée, qui aurait dû les faire disparaître en quelques microsecondes.

> Leur stabilité s'explique par l'accrochage de leur contour sur la surface.

> Les nanogouttes de surface sont des systèmes analogues. Les nanobulles et nanogouttes de surface interviennent dans de nombreux processus, notamment en génie chimique.

L'AUTEUR



DETLEF LOHSE
professeur de physique
des fluides à l'université
de Twente, aux Pays-Bas,
lauréat du prix Balzan en 2018

Le paradoxe des nanobulles

Depuis près de vingt ans, on sait que des bulles de taille nanométrique accrochées à une surface ont une durée de vie de plusieurs jours. Or les physiciens calculaient qu'elles devraient se dissoudre en quelques microsecondes... : une énigme qu'ils n'ont résolue que récemment.

On peut observer quotidiennement la danse hypnotique de bulles d'air dans de l'eau ou un autre liquide. Mais ces objets familiers sont souvent éphémères :

après s'être formées, les bulles remontent rapidement à la surface du liquide, où elles éclatent. Certaines d'entre elles, cependant, restent accrochées à une surface et s'y maintiennent longtemps, ce qui est plus intrigant.

Voici une façon simple d'en produire. Remplissez un verre avec de l'eau froide du robinet et laissez-le reposer dans une pièce chaude : de petites bulles d'air se forment sur les parois internes du verre (*voir la figure page 60*). Pourquoi ces bulles naissent-elles ? L'eau du robinet est généralement saturée d'air, et les gaz se dissolvent beaucoup mieux dans l'eau froide que dans l'eau chaude. Or dans le verre, l'eau froide du robinet se réchauffe peu à peu pour atteindre la température ambiante. Par conséquent, la solubilité du gaz diminue et l'eau devient sursaturée en air : des bulles d'air apparaissent alors sur les parois du verre. Selon la taille du récipient, ces bulles d'air ont une durée de vie qui peut atteindre plusieurs jours. >