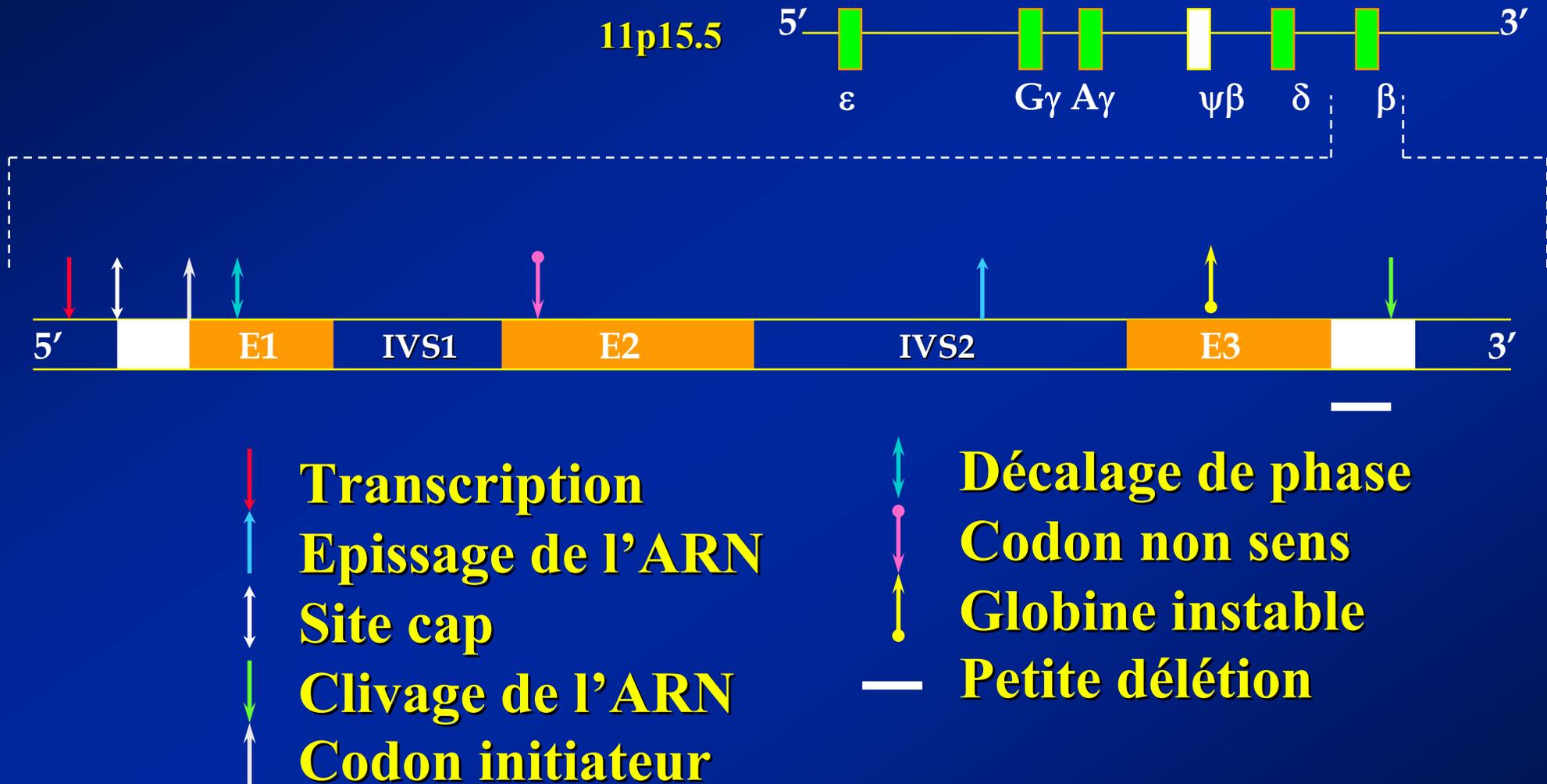




Les β -thalassémies, témoins des migrations préhistoriques dans le bassin méditerranéen.

Phase I

Mutations, causes des β -thalassémies



Les β -thalassémies

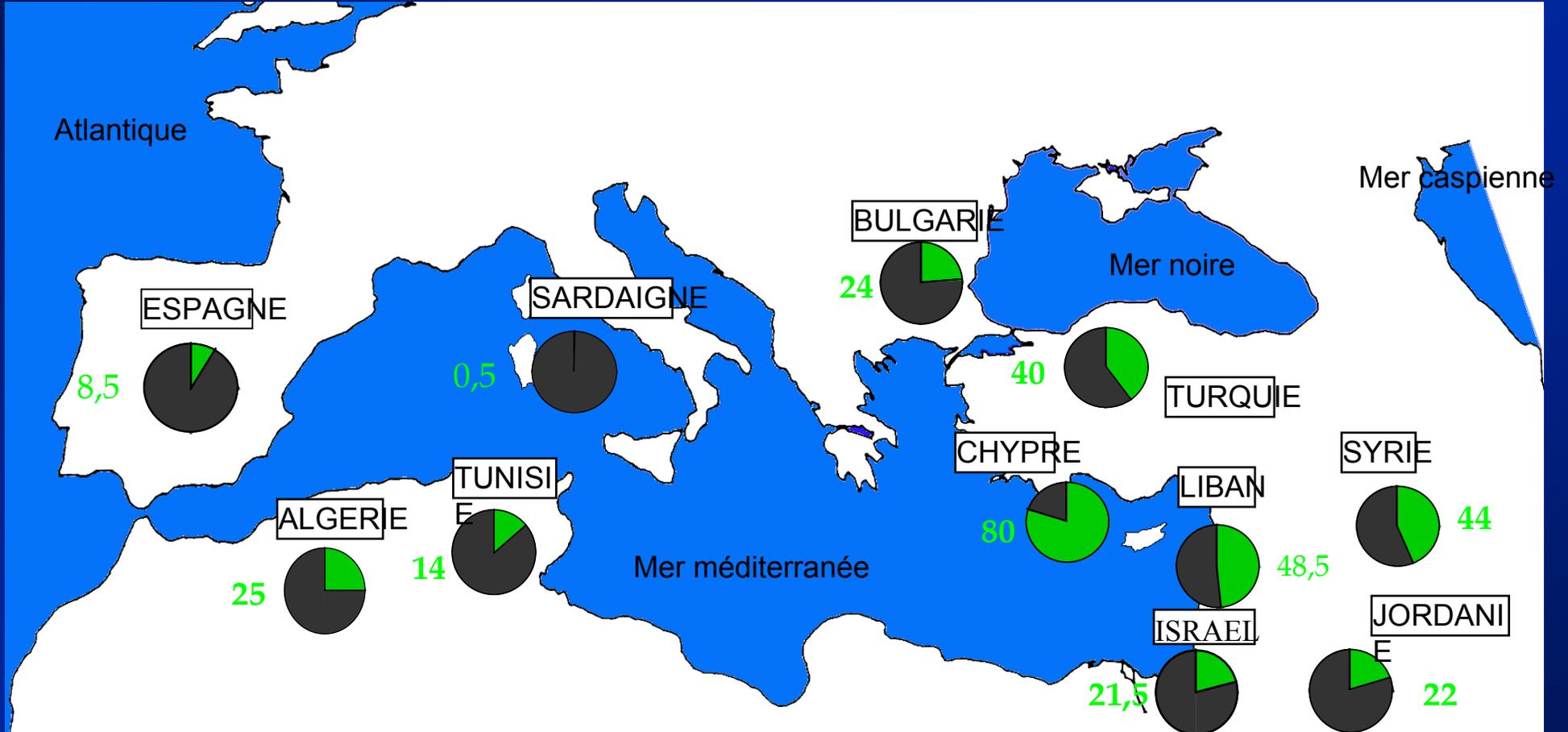
- Maladie due à un seul gène porté par le génome nucléaire, caractérisée par la diminution ou l'absence de synthèse d'une des chaînes de la molécule d'hémoglobine
- Signes cliniques: anémies (diminution du nombre de globules rouges) plus ou moins graves, retards de croissance, problèmes articulaires... pouvant entraîner la mort dans les premières années de la vie
- Thérapie: transfusions sanguines à répétition, greffe de moëlle



Les β -thalassémies dans le bassin méditerranéen

- **Plus d'une cinquantaine de β -thalassémies sont décrites dans l'aire méditerranéenne**
- **Deux mutations sont prépondérantes dans cette région. La mutation IVS-I-110 (affectant le premier bloc non codant du gène) est très fréquente dans la partie orientale du bassin**

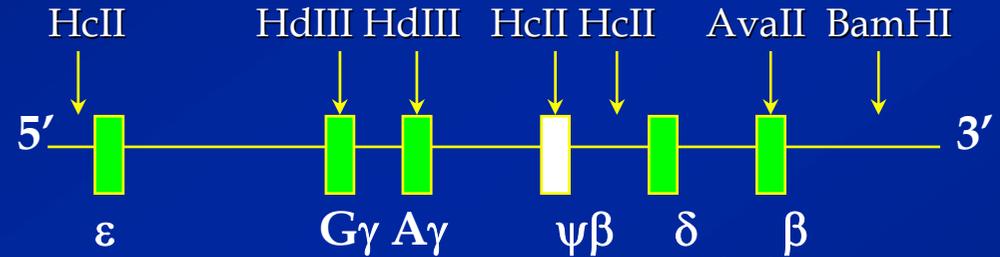
Fréquence de la mutation IVS-I-110 dans le bassin méditerranéen par rapport aux autres mutations β -thalassémiques



Données Pascale PERRIN

Carte des gènes de β -globine

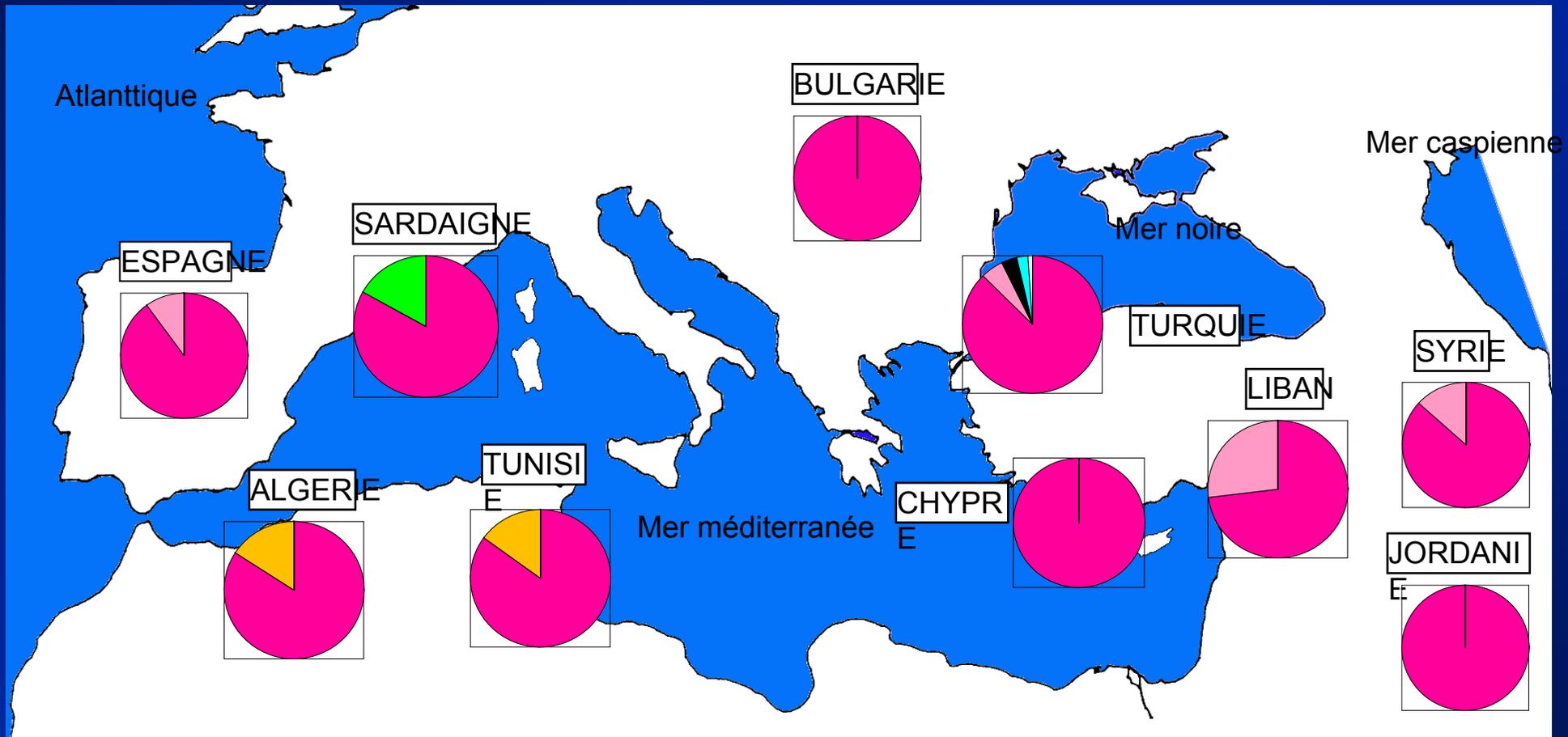
Haplotype RFLP



Haplotype de séquence



Fréquence des haplotypes de séquence associés à la mutation IVS-I-110 dans le bassin méditerranéen



Données Pascale PERRIN

Conclusion

- **Origine unicentrique de la mutation : la mutation IVS-I-110 est très fortement associée à un haplotype de séquence majoritaire. Cet haplotype est vraisemblablement l'haplotype ancestral sur lequel est apparue la mutation.**
- **C'est en Turquie (région anatolienne) que la diversité haplotypique est la plus grande**

Hypothèse de travail

- **La fixation (l'origine) de l'IVS-I-110 semble liée aux processus de néolithisation au Proche-Orient et en Anatolie**
- **La diffusion de la mutation au cours des temps préhistoriques et historiques aurait été assurée par les migrations et les processus de colonisation**

Phase I - Juillet 2000/Mars 2001

- Aspect paléanthropologie/archéologie : ciblage des sites archéologiques et des ossements. Collecte des échantillons
- Aspect ADN ancien : apprentissage aux techniques
- Aspect linguistique



1/ ARCHEOLOGIE - PALEOANTHROPOLOGIE

Les principaux sites du Néolithique précéramique ayant livré des restes humains



Carte
C. Chataigner
et
F. Le Mort



Les principaux sites du Néolithique céramique ayant livré des restes humains



Carte
C. Chataigner
et
F. Le Mort



Aspect bases de données archéologiques et paléoanthropologiques

- **Création de fiches standardisées de collecte des échantillons**
- **Bases de données archéologiques existantes :**
 - ◆ **Türkiye Arkeolojik Yerlesmeleri - (base papier et Web turque : Harmankaya *et al.*, 1996-97)**
 - ◆ **Atlas des Sites du Proche-Orient (base papier et Web Maison de l'Orient : Hours *et al.*, 1994)**
- **Pré-maquette de la future base de données paléo-anthropologiques**



Méthodes d'identification des β -thalassémies dans les populations anciennes

- **Observations macroscopiques des ossements**
 - ◆ mise en évidence de modifications ostéologiques (indicateurs osseux)

- **ADN ancien**
 - ◆ recherche des mutations génétiques directement sur les ADN anciens

Principaux indicateurs osseux affectant la voûte crânienne

♦ hyperostose poreuse

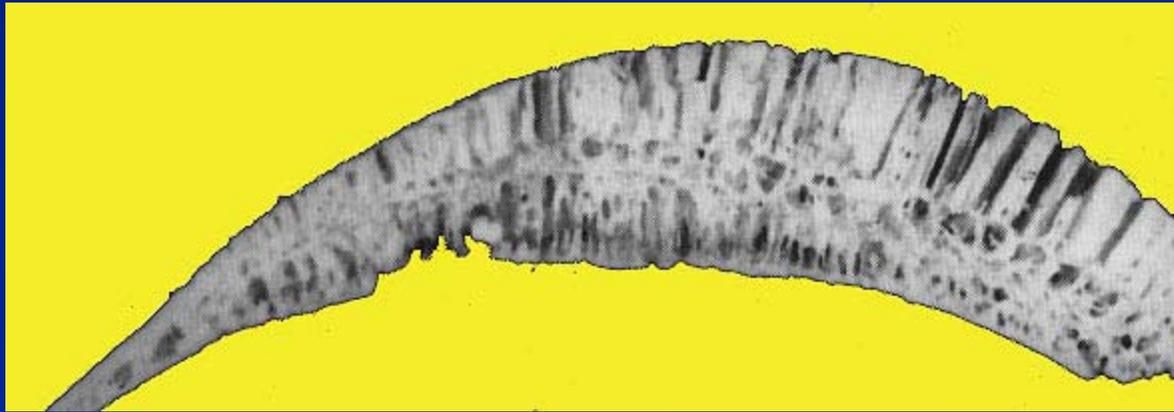


♦ Cribra orbitalia



Principaux indicateurs osseux affectant la voûte crânienne

♦ « Poils de brosse »



(D'après ORTNER et PUTSCHAR, 1985)



Autres indicateurs osseux affectant le squelette crânien

- Affectant la face :
 - ♦ face large
 - ♦ déplacement latéral des orbites
 - ♦ os zygomatiques proéminents
 - ♦ élargissement des maxillaires
- Affectant les dents :
 - ♦ modification de l'ordre d'éruption
 - ♦ malocclusion

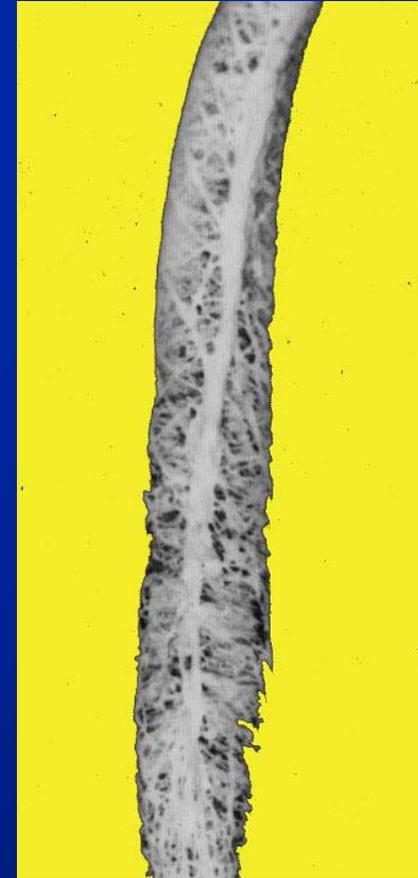


Principaux indicateurs osseux affectant le squelette post-crânien

- Amincissement du cortex

- Côte montrant un amincissement du cortex très net

(D'après Ortner et Putschar, 1985)



Principaux indicateurs osseux affectant le squelette post-crânien

- Os longs :

- ◆ déminéralisation
- ◆ fractures
- ◆ déformation des épiphyses
- ◆ fusion prématurée des épiphyses



Autres indices anthropologiques

- Modifications de la structure de la mortalité
 - ◆ forte mortalité juvénile

- Retards de croissance
 - ◆ mis en évidence grâce à la confrontation de différents indicateurs d'âge (calcification et éruption dentaire, longueur des os longs, maturation osseuse)



Limite de fiabilité des indicateurs osseux

● Exemples d'affections pouvant donner un aspect poreux au toit de l'orbite

- ◆ anomalies génétiques (thalassémies, drépanocytose)
- ◆ malnutrition (anémies, rachitisme, scorbut)
- ◆ maladies infectieuses

● Autres phénomènes pouvant donner un aspect poreux au toit de l'orbite

- ◆ érosion post mortem



Evaluation du nombre de squelettes présentant des modifications osseuses (hyperostose poreuse) dans différents sites néolithiques précéramiques

Site	N	Nombre minimal de cas	Références
Asikli (Turquie)	49	7	Özbek (1998, 1999)
Çayönü (Turquie)	605	13	Özbek (1989, com pers)
Bouqras (Syrie)	5	4	Meiklejohn <i>et al.</i> (1992)
Halula (Syrie)	14	0	Anfruns <i>et al.</i> (1996)
Ganj Dareh (Iran)	69	12	Meiklejohn <i>et al.</i> (1992)
Atlit (Israël)	24	0	HersHKovitz <i>et al.</i> (1990, 1991)
Jéricho (Palestine)	212	0?	Kurth et Röhrer-Ertl (1981)
Nahal Hemar (Israël)	23	0	Arensburg et HersHKovitz (1988)
Total	1001	36	





2/ ADN ANCIEN

Problèmes liés à l'ADN ancien

- Ossements manipulés par un grand nombre de personnes
 - ◆ risque de contaminations
- Conditions de conservation pas forcément favorables à la préservation de l'ADN
- Difficultés de valider les séquences éventuellement obtenues

Difficultés du travail sur l'ADN nucléaire ancien

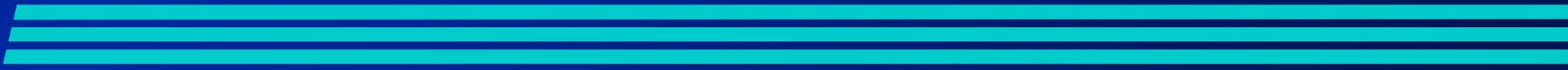
- Difficultés très grandes compte tenu du fait qu'il y a 1 génome nucléaire pour 200 à 500 fois plus de génomes mitochondriaux dans une cellule!
- Très peu de travaux sur l'ADN nucléaire humain
 - ◆ détection d'une mutation β -thalassémique sur un enfant de l'époque ottomane (Filon *et al.* 1995)
 - ◆ analyse d'un petit fragment du gène de β -globine d'un homme du site de Taforalt (12000 ans; Béraud-Colomb *et al.* 1997)

Etat d'avancement

- Stage d'apprentissage aux techniques d'extraction et d'analyse des ADN anciens réalisé par Ghazi Omar TADMOURI
- Choix de la région du gène étudié et des couples d'amorces pour l'amplification



3/ HISTOIRE et LINGUISTIQUE



Etat d'avancement

Axes de travail retenus lors de la mission d'Albert NACCACHE en Janvier à Lyon :

- Inventaire des langues anciennes parlées dans les régions anatolienne et levantine et comparaison de ces différentes langues.
- Recherche des mouvements de populations connues dans cette région au Chalcolithique et à l'Age du Bronze.