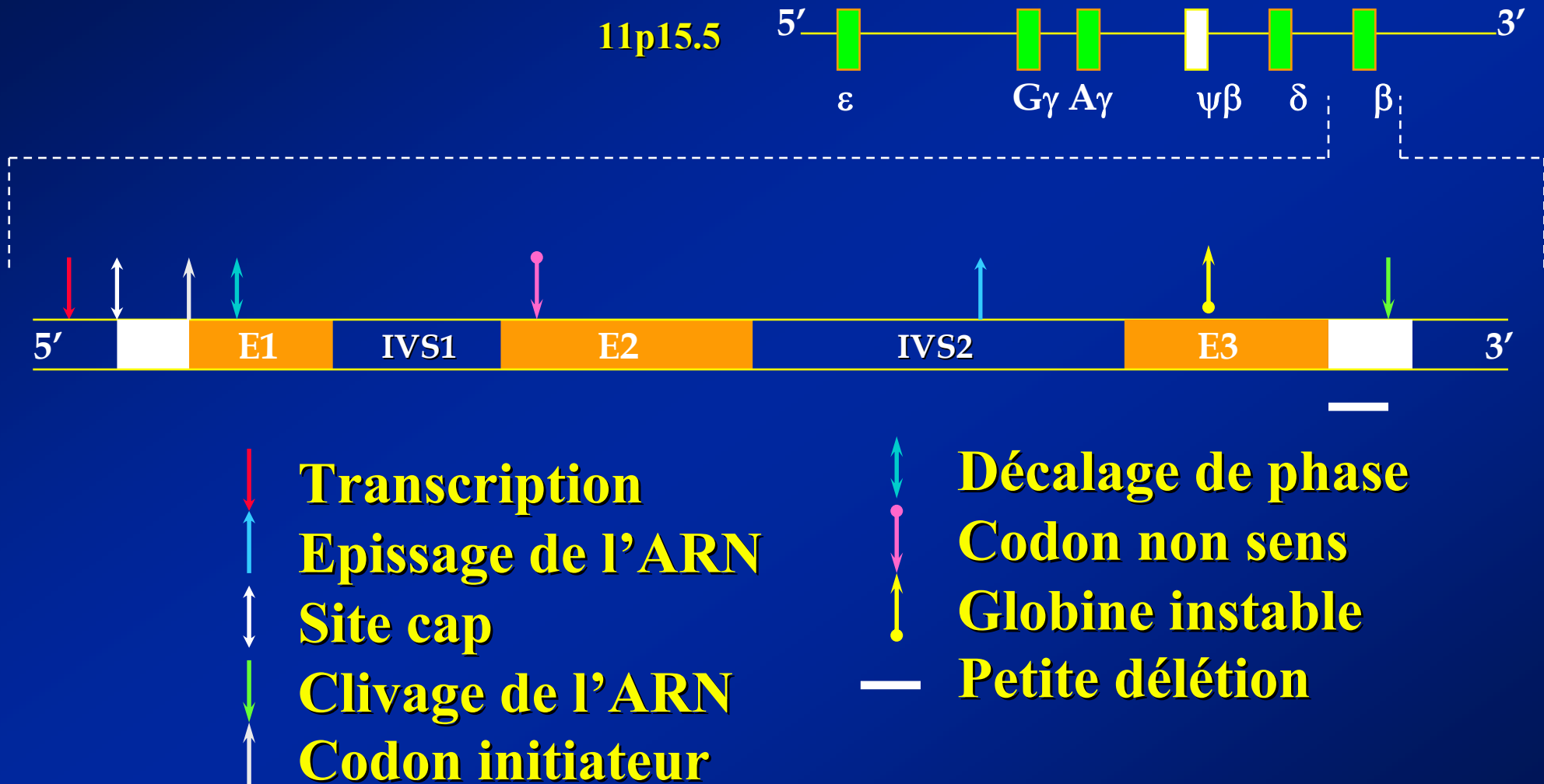


# Les $\beta$ -thalassémies, témoins des migrations préhistoriques dans le bassin méditerranéen.

## Phase I

# Mutations, causes des $\beta$ -thalassémies



# *Les $\beta$ -thalassémies*

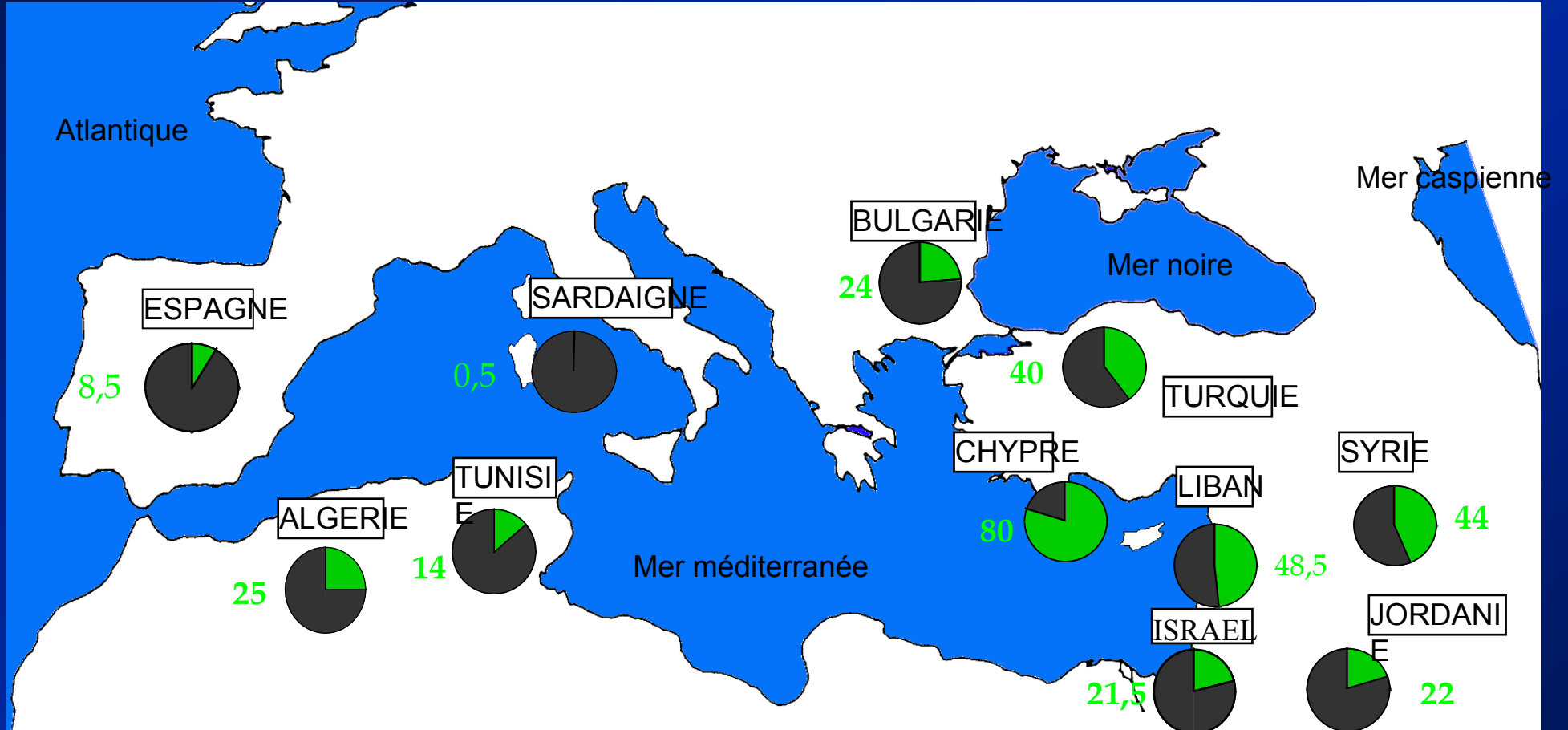
- Maladie due à un seul gène porté par le génome nucléaire, caractérisée par la diminution ou l'absence de synthèse d'une des chaînes de la molécule d'hémoglobine
- Signes cliniques: anémies (diminution du nombre de globules rouges) plus ou moins graves, retards de croissance, problèmes articulaires...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



# *Les $\beta$ -thalassémies dans le bassin méditerranéen*

- **Plus d'une cinquantaine de  $\beta$ -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**

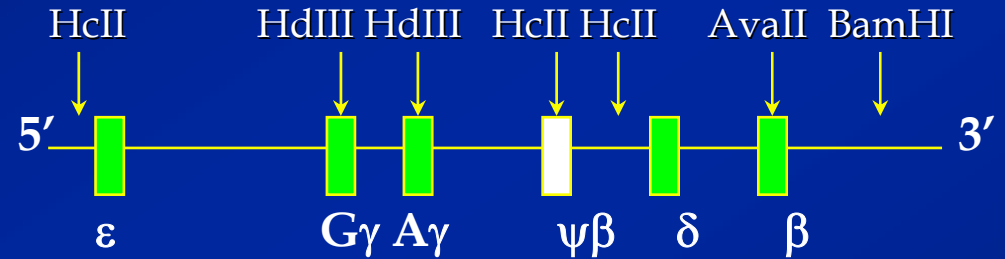
# Fréquence de la mutation IVS-I-110 dans le bassin méditerranéen par rapport aux autres mutations $\beta$ -thalassémiques



Données Pascale PERRIN

# Carte des gènes de $\beta$ -globine

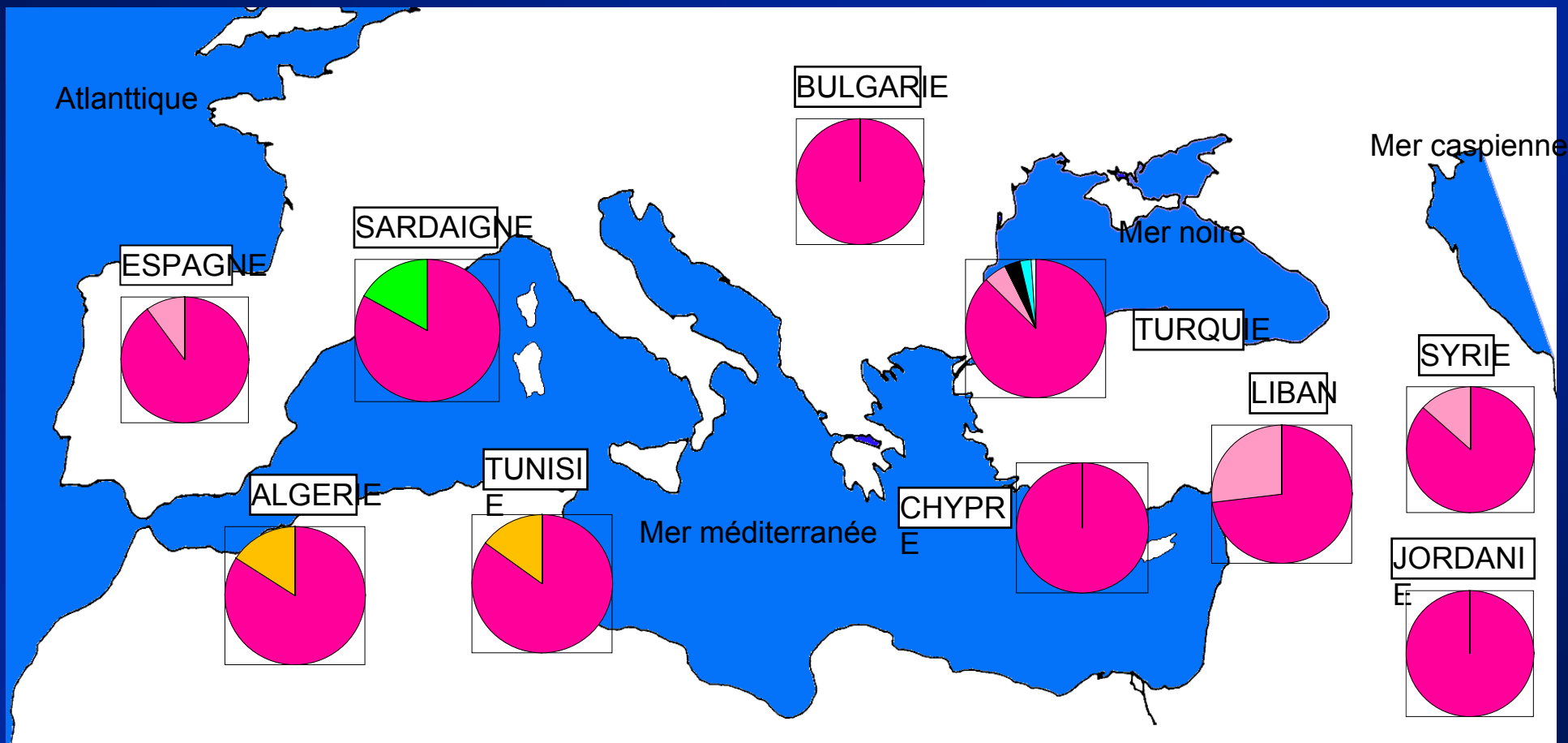
## Haplotype RFLP



## 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 $\beta$ -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



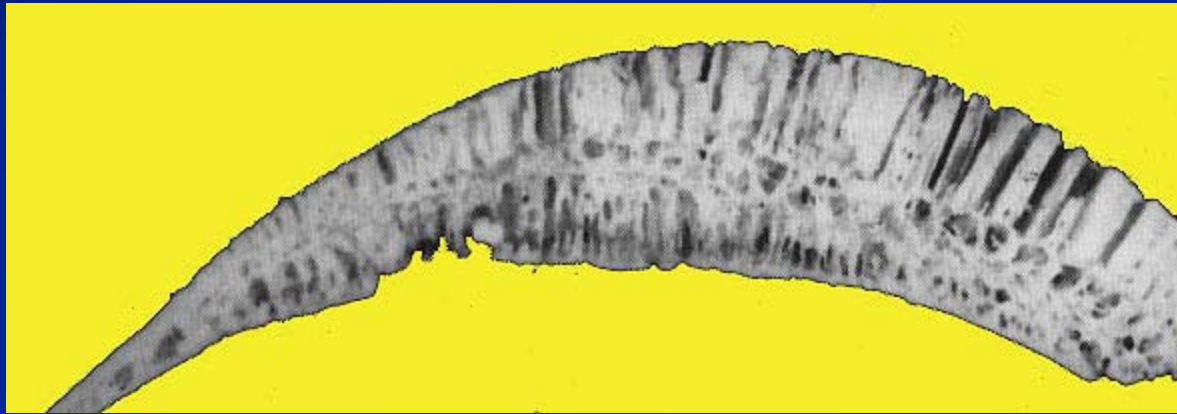
## ♦ Cribra orbitalia





# 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

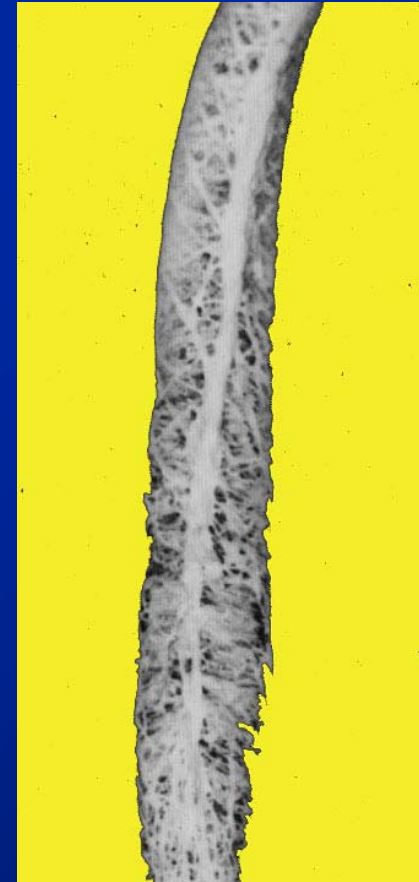


# Principaux indicateurs osseux affectant le squelette post-crânien

- 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)
<b>Total</b>	<b>1001</b>	<b>36</b>	





## 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  $\beta$ -thalassémique sur un enfant de l'époque ottomane (Filon *et al.* 1995)
  - ◆ analyse d'un petit fragment du gène de  $\beta$ -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



## 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.