

Les Basques : données génétiques actuelles et applications dans le domaine de l'hématologie

*Dr Frédéric Bauduer, Département d'Hématologie,
Centre Hospitalier de la Côte Basque, Bayonne (15 avril 2005)*

Le contexte

Cavalli-Sforza, l'homme qui est probablement « le père fondateur » des concepts modernes de la génétique des populations s'exprimait ainsi dans son ouvrage référence de 1994 :

« ...Si l'on observe un arbre génétique des peuples européens, on retrouve une remarquable homogénéité à l'exception de quatre peuples se situant « à l'écart » : les Lapons, les Islandais, les Sardes et les Basques. Pour les trois premiers, nous possédons des explications historiques ou linguistiques alors que chez les Basques l'origine mystérieuse de la langue complique nos interprétations ... »

Ainsi, le généticien a probablement beaucoup à gagner à confronter ses résultats avec les données historiques ou linguistiques par exemple. Cette approche multidisciplinaire sera privilégiée ici et nous inclurons les Basques dans le concept plus vaste de population de l'Ouest pyrénéen. On soulignera d'emblée que nous présenterons des hypothèses admises par bon nombre de généticiens des populations (mais pas la totalité d'entre eux il s'en faut !) et non des vérités scientifiques définitives.

Mécanismes à l'origine de la diversité génétique des populations

Le premier d'entre eux sont les mutations qui correspondent à des modifications brusques d'une séquence d'ADN, molécule support de l'hérédité, et qui engendrent donc des changements structuraux ou fonctionnels chez l'individu. Ces mutations peuvent être neutres, c'est-à-dire sans conséquences, avantageuses ou au contraire délétères. Elles vont pouvoir se transmettre à la descendance et avoir la capacité de se disséminer dans la population.

La sélection naturelle, mécanisme mis en relief par Darwin, se traduit par l'augmentation de fréquence des caractères qui conduisent à la meilleure capacité reproductrice dans un milieu donné : c'est l'adaptation. On rencontre cela, par exemple, chez les peuples de l'Himalaya ou des Andes qui ont développé des caractères leur permettant de se maintenir à très haute altitude.

Le troisième phénomène, la dérive génétique, désigne les modifications extrêmes de fréquence de gènes (vers le 100 % ou au contraire l'élimination), par le biais du hasard, au

sein d'une population qui doit être de petite taille et relativement ancienne. Pour mieux expliquer ce phénomène, on peut prendre l'exemple du jeu de pile ou face. Si l'on lance une pièce en l'air un petit nombre de fois, le hasard peut favoriser la sortie beaucoup plus fréquente d'un côté par rapport à l'autre. De même, au fil des générations, certains caractères peuvent gagner en fréquence et d'autres au contraire s'éliminer.

Enfin, les mélanges entre populations augmentent la diversité génétique alors que l'endogamie la restreint.

Nous allons voir que les Basques présentent un profil génétique compatible avec l'effet de la dérive, du fait de l'ancienneté et de la petite taille de cette population, combinées avec un relatif haut degré d'endogamie.

Apport de la génétique au niveau de l'histoire des populations de l'Ouest pyrénéen et en particulier des Basques

Le scénario actuellement privilégié quant à la naissance de l'homme moderne place son origine au niveau de l'Afrique de l'Est il y a environ 100 000 ans (théorie de l'origine monocentrique) d'où il a migré ensuite vers les autres régions du globe. On pense que les premiers groupes humains ont occupé l'Europe occidentale il y a 35 à 40 000 ans.

Plusieurs événements lointains sont à l'origine de la structuration génétique de l'Europe actuelle. En étudiant des marqueurs liés au chromosome Y, uniquement porté par les sujets de sexe masculin, certains auteurs ont individualisé plusieurs vagues migratoires majeures.

La première, semblant dater de 30 à 35 000 ans, est objectivée par le marqueur M173 originaire de la jonction Europe/Asie. Bien qu'il soit périlleux de mettre en parallèle un marqueur génétique avec un mouvement culturel, M173 semble rendre compte de la période aurignacienne. La deuxième vague sensée s'être produite il y a environ 25 000 ans est illustrée par le marqueur M170 dont l'origine est située au proche Orient. Les Basques actuels ont la particularité de présenter les fréquences les plus élevées de ces deux marqueurs parmi les peuples européens. On note avec intérêt que l'archéologie a authentifié la présence humaine dans notre zone à ces époques reculées comme en atteste par exemple la fameuse « dame de Brassempouy », découverte en Chalosse, et figure emblématique de l'art paléolithique. Un peu plus tard, il y a environ 18 000 ans, une vague de froid intense va survenir, c'est le dernier maximum glaciaire. Les communautés humaines vont réussir à subsister dans un certain nombre de zones refuges possédant des climats plus favorables. L'une d'entre elles correspond à la zone pyrénéo-cantabrique, incluant le Pays Basque actuel. Lorsque les conditions thermiques vont s'améliorer, les hommes vont repeupler l'Europe à partir de ces zones réservoirs.

Enfin, le dernier phénomène important, c'est l'apparition de l'agriculture ou révolution néolithique, initiée il y a environ 10 000 ans à partir du Moyen-Orient. Les premiers agriculteurs vont migrer vers l'Europe de l'Ouest emmenant à la fois leurs gènes et leur patrimoine culturel. On note que les Basques actuels ne possèdent que peu de marqueurs génétiques correspondant à cette période par rapport aux autres Européens. Grâce au marquage au carbone 14 de fossiles de germes de blé, on a pu estimer que la vague de néolithisation n'a atteint l'aire basque qu'environ 5000 ans plus tard (soit environ 200 à 250 générations plus tard). Ceci est en bonne corrélation avec l'abondance des sites paléolithiques retrouvés en Pays Basque (cf ouvrage de Xabi Peñalver).

Au niveau de l'ADN mitochondrial, matériel génétique transmis uniquement par voie maternelle, deux marqueurs H et V illustrent la repopulation ouest-européenne après la dernière glaciation. Les Basques sont le peuple européen qui présente la plus haute fréquence de ces deux marqueurs.

Ainsi, si l'on résume les théories génétiques actuelles, les Basques d'aujourd'hui sont les plus fidèles descendants de l'un des premiers groupes humains ayant colonisé l'Europe en provenance de l'Est pendant la période paléolithique. Ces hommes ayant survécu à la dernière glaciation dans la zone refuge des Pyrénées de l'Ouest ont contribué en partie au repeuplement européen post-glaciaire. La période néolithique est apparue tardivement en zone basque et s'est probablement traduite par peu de mélanges génétiques. Ce modèle basé sur la génétique est en bonne corrélation avec les données historiques ou archéologiques. Il remet en lumière les hypothèses anciennes de certains chercheurs comme José Miguel de Barandiaran.

Particularités génétiques des Basques en hématologie

Groupes sanguins

La distribution particulière de certains groupes sanguins est probablement la caractéristique génétique des Basques la plus connue du grand public. Sur le plan historique, la première étude consacrée à la génétique des Basques a été effectuée en 1937 par Boyd & Boyd sur les groupes ABO.

Une des premières caractéristiques des Basques est la forte fréquence du groupe O qui diminue d'ailleurs progressivement à travers le Sud-Ouest de la France au fur et à mesure que l'on s'éloigne de notre région. Il est intéressant de constater un certain parallélisme entre la proportion du gène O et la toponymie. Les noms de lieux à désinence préromaine et probablement euskarienne en -os, -ous, -oz en *Iparralde*, ou en -ues ou -ueste au Sud, correspondent aux fréquences les plus élevées du gène O (supérieures ou égales à 73 %) et

incluent d'ailleurs aussi le Béarn et la Bigorre. A l'opposé la limite de l'implantation massive des toponymes latins en -anum ou -acum qui suit grossièrement le cours de la Garonne, marque la séparation avec les zones françaises au sein desquelles les fréquences de groupe O sont significativement plus basses (inférieures à 70 %) (travaux de Rohlf, Séguy puis de Bernard & Ruffié). Un parallélisme analogue a été effectué entre la fréquence du gène O et la pratique du droit d'aînesse intégrale, pratique juridico-culturelle particulière de l'Ouest pyrénéen (données de Bordeaux, 1969 reprises par Bernard & Ruffié, 1976).

La deuxième caractéristique est liée au groupe B qui présente chez les Basques sa plus faible fréquence européenne (inférieure à 3 %). Ce groupe B est surtout représenté dans certaines zones d'Asie et sa fréquence décroît en Europe de la Russie vers le Pays Basque reflétant les invasions asiatiques ayant déferlé sur l'Europe au fil de l'histoire. Ce très faible taux chez les Basques s'explique par le peu de mélange avec ces peuples venus d'Asie et par le phénomène de dérive génétique expliqué plus haut.

Autre caractéristique hémotypologique très classique : les Basques sont parmi les populations du monde qui ont la fréquence la plus élevée de Rhésus négatif (environ un sujet sur quatre). Certains chercheurs ont noté une certaine ressemblance entre la distribution du caractère Rhésus et la diffusion de l'agriculture. Ainsi, la forte proportion de Rhésus négatif observé chez les Basques représenterait peut-être un caractère des populations européennes avant l'arrivée de l'agriculture en plus du rôle de la dérive génétique.

Les études que nous avons récemment effectuées par technique moléculaire pour le groupe Duffy, autre groupe sanguin, révèlent que les Basques sont pour ce caractère, à l'écart des autres populations européennes avec une proportion significativement plus faible du gène FY*A. Les autres populations explorées étaient des Islandais, des Finlandais, des Irlandais, des Allemands, des Anglais, des Français du Sud-Ouest et des Espagnols.

Deux exemples d'anomalies génétiques de la coagulation sanguine : le facteur V Leiden et le déficit en facteur XI

Le facteur V Leiden est l'anomalie génétique qui est le plus fréquemment à l'origine des thromboses veineuses (les phlébites). Le risque de thrombose est majeur (multiplié par 100 environ) chez l'individu homozygote, autrement dit qui porte cette mutation en double copie. Cette mutation n'est retrouvée que chez les Européens (fréquence entre 3 et 7 % selon les régions) et l'on pense qu'elle est apparue après la séparation des peuples européens et asiatiques. Les Basques se singularisent par rapport aux autres Européens par une quasi-absence de la mutation V Leiden. Cette caractéristique a été retrouvée par plusieurs équipes en *Iparralde* et *Hegoalde*.

Le déficit en facteur XI est une anomalie génétique rare (1 cas sur un million d'individus) sauf dans certaines populations endogames en particulier les Juifs ashkénazes. La baisse de ce facteur qui a un rôle mineur dans la coagulation peut parfois favoriser les saignements excessifs en situation chirurgicale ou traumatique. A l'opposé, un taux élevé de facteur XI pourrait augmenter le risque de thrombose veineuse. Nous avons retrouvé une relative haute fréquence de ce déficit au niveau de l'hôpital de Bayonne en particulier chez les Basques.

Ayant mis en évidence cette particularité nous avons voulu savoir si elle était liée à une anomalie génétique propre à notre région car bon nombre de nos patients ne présentaient aucune des mutations connues. En collaboration avec l'Université de Tel-Aviv, leader en la matière, nous avons en quelque sorte « démonté » l'ADN de ces patients et fait fabriquer le facteur XI correspondant à une lignée cellulaire. Une nouvelle mutation propre à notre région conduisant à un changement dans la protéine en position 38 (apparition d'une arginine à la place d'une cystéine) a été mise en évidence. Du fait de cette modification chimique, le passage du facteur de la cellule vers le sang s'effectue plus difficilement. Nous avons démontré que cette mutation correspondait à un effet fondateur c'est-à-dire à un événement génétique unique survenu par hasard chez un individu qui l'a transmis à sa descendance. Les Basques constituent la troisième population du globe après les Juifs et les Arabes de Palestine chez laquelle un effet fondateur pour le déficit en facteur XI a été retrouvé. Cette anomalie génétique ne semble pas être à l'origine d'une tendance hémorragique sévère dans la plupart des cas.

Causes et conséquences possibles de ces particularités génétiques

Le hasard, à l'origine de l'apparition de mutations et par l'intermédiaire de la dérive génétique, a probablement joué un grand rôle dans l'apparition des singularités génétiques basques décrites, toujours favorisé par la faible taille de cette population qui a évolué sur de longues périodes de temps avec peu de mélanges génétiques. L'implication du phénomène de sélection naturelle est également à envisager mais plus difficile à démontrer.

La forte fréquence du groupe O qui est corrélé à une moindre capacité à coaguler, la quasi-absence du facteur V Leiden, et la relative prévalence du déficit en facteur XI constituent des éléments qui vont dans le sens d'une protection vis-à-vis des thromboses veineuses. Mais, la thrombose étant un phénomène multifactoriel et en l'absence de données épidémiologiques précises, on ne sait pas en fait si les Basques font moins de thromboses veineuses que les autres Européens.

Les Basques constituent-ils une entité génétique homogène ?

S'il est vrai comme nous l'avons vu que les Basques se différencient des autres Européens par bon nombre de caractéristiques génétiques, l'analyse au sein même de cette population révèle une certaine hétérogénéité dont la découpe varie en fonction des marqueurs étudiés. Deux modèles de découpages génétiques du territoire ont été proposés par les universitaires de Bilbao. Un partage Nord/Sud en zones atlantique et méditerranéenne correspondant à la ligne de partage des eaux, a été déterminé à partir essentiellement de la distribution des groupes sanguins. Dans ce modèle hydro-géographique, l'Alava et la Navarre, faites de larges plaines accessibles aux populations méditerranéennes et au fort passé de romanisation, se caractérisent par des résultats moins typiques que dans les autres provinces (Manzano et coll, 1996). Le deuxième modèle concerne uniquement le Pays Basque Sud et se base sur l'étude de nombreuses séquences d'ADN. Il conduit à discerner des Basques de l'Ouest, du centre et de l'Est (Iriando et coll, 2003). Cette répartition n'est pas sans rappeler certaines distributions tribales décrites par Jules César dans la guerre des Gaules mais aussi celle des dialectes.

Pourrait-il y avoir une correspondance éventuelle entre cette hétérogénéité génétique et la distribution des dialectes ?

Cette question relance le vieux débat de l'influence réciproque entre biologie et culture. A cet effet, nous avons lancé depuis le début de l'année un travail de recherche avec un double financement CNRS et régional, pour une durée de 3 ans. Il s'agit de l'étude *HIPVAL (Histoire des Populations et Variation Linguistique: éléments d'hétérogénéité dans les populations basques)* intégrée au sein du programme interdisciplinaire du CNRS « origine de l'homme, des langues et du langage » 2005-2007. Elle s'effectue grâce à des participations locales : Centre IKER-CNRS, Centre Hospitalier de la Côte Basque, INRA, et extérieures : Universités de Barcelone, Bordeaux et Bilbao, Institut Pasteur de Paris. Ce travail a pour but d'étudier la distribution des caractéristiques génétiques par rapport aux divisions dialectales au niveau des sept provinces basques mais aussi des régions contiguës. Les individus étudiés sont tous des hommes, dans l'idéal de plus de 60 ans, avec quatre grands parents de la même zone linguistique. Plus de 800 personnes seront à explorer par prélèvement sanguin et questionnaire anthropologique et linguistique. Il y aura de plus une conservation à long terme de l'ADN de ces volontaires afin de pouvoir effectuer dans l'avenir d'autres analyses au gré des avancées de la génétique. A la mi-avril 2005, environ 120 personnes ont déjà été explorées. Si tout se passe bien, nous pourrions peut-être effectuer de premières conclusions sur ce travail fin 2007.