

La culture campaniforme doit son nom aux poteries en cloche inversée qu'elle utilisait notamment pour le lait, telle celle-ci, trouvée en Allemagne.

Nombre de peuples campaniformes enterraient leurs morts en position fœtale dans des tombes individuelles, parfois accompagnés de poteries.

EN CHIFFRES

1 900

On connaît aujourd'hui plus de 1 900 mutations de la protéine CFTR responsables de la mucoviscidose.

4 %

Deux parents porteurs sains d'une mutation du gène impliqué dans la mucoviscidose, c'est-à-dire n'ayant qu'un exemplaire muté du gène, ont 25 % de risque d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose et 50 % d'avoir un enfant porteur sain. La maladie touchant un nouveau-né sur 2 000 à 3 000 en Europe, on estime que 4 % des Européens sont des porteurs sains.

2 millions

En France, environ 5 000 personnes souffrent de la mucoviscidose et on estime que 2 millions de personnes sont porteuses saines d'une mutation responsable de la maladie. On observe des variations régionales considérables, avec 1 naissance concernée sur 2 000 en Bretagne, contre 1 sur 10 000 à Paris et dans le sud de la France.



délétion), et le codon correspondant sur le gène. Ainsi, la population européenne présente une double originalité: une proportion de cas anormalement élevée pour une maladie héréditaire sévère, et une fréquence anormalement élevée d'une mutation responsable de la maladie. Les généticiens ont bien sûr cherché des explications et, après avoir passé en revue toutes les hypothèses possibles, n'en ont retenu qu'une: cette mutation a été sélectionnée positivement au cours de la pré-histoire en Europe.

Or on connaissait déjà un cas de maladie héréditaire récessive sélectionnée positivement: la drépanocytose ou anémie falciforme, conséquence d'une mutation du gène de l'hémoglobine β . Comme la mucoviscidose, cette maladie est monogénique et touche des populations bien localisées – à 80 % en Afrique subsaharienne. Elle est par ailleurs hautement létale. Dès les années 1950, les généticiens s'étaient rendu compte que cette mutation sélectionnée positivement touchait les populations vivant dans des régions où sévit le paludisme, une maladie dont l'agent, *Plasmodium falciparum*, se développe dans le globule rouge, la cellule qui, justement, contient l'hémoglobine. On avait alors découvert que le parasite se développait mal au sein d'un globule rouge garni d'une hémoglobine mutée.

Or le gène est porté par un chromosome non sexuel, présent en deux ➤

grosse protéine de 1480 acides aminés (les constituants des protéines) nichée dans la membrane des cellules, où elle sert de canal pour les ions chlorure (Cl^-), d'où son nom CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*).

UNE MUTATION SÉLECTIONNÉE?

Les généticiens ont alors fait une constatation étonnante: une mutation, aujourd'hui nommée p.Phe508del, est de loin la plus fréquente parmi les personnes atteintes de mucoviscidose (voir l'encadré page 94). Cette mutation supprime le 508^e acide aminé (une phénylalanine) de la protéine normale. Il manque donc un acide aminé à la protéine (on parle de

> exemplaires dans le génome après la fécondation. Trois cas sont alors possibles chez un individu : soit ses deux exemplaires sont normaux, soit ils sont tous deux mutés, soit l'un est normal et l'autre muté. Dans le premier cas, l'individu est sain, mais sensible au paludisme ; dans le deuxième, l'individu est protégé du paludisme, mais présente une maladie létale ; dans le troisième, l'individu ne présente pas la maladie, mais est protégé contre le paludisme, car la moitié de son hémoglobine est mutée. Ce dernier cas représente donc un avantage sélectif pour son porteur, nommé avantage hétérozygote, par rapport aux deux autres cas (dits homozygotes). Ce qui explique que le gène muté soit sélectionné malgré la lourde charge héréditaire.

UN AVANTAGE CONTRE LA DIARRHÉE SÉCRÉTOIRE

Évidemment, par comparaison, les généticiens ont pensé qu'un avantage hétérozygote devait aussi intervenir dans le cas de la mucoviscidose. Mais lequel ? Aucun indice évident n'apparaissait. Il a fallu la convergence d'idées et de résultats provenant de l'archéologie et de la génétique pour confirmer une hypothèse émise il y a une trentaine d'années et reprise en 2010 par José Peña, de l'université du Pays basque, à Bilbao, et ses collègues : la mutation protège des diarrhées sécrétoires telles que celle provoquée par la toxine du choléra.

En effet, cette toxine entraîne une augmentation du flux sortant d'ions chlorure par les canaux CFTR des cellules de l'épithélium intestinal, c'est-à-dire exactement l'inverse de ce que la mutation p.Phe508del induit. Ainsi, chez l'individu hétérozygote, qui porte un seul exemplaire muté du gène *CFTR* et dont 50% des canaux sont donc mutés, la déshydratation due à la diarrhée est moins importante, et la personne résiste mieux à la contamination bactérienne.

Une manière de confirmer cette hypothèse était de prouver qu'elle explique la localisation géographique de la population concernée. C'est ce qu'a fait une équipe internationale coordonnée par Emmanuelle Génin, de l'université de Brest, et Philip Farrell, de l'université du Wisconsin à Madison. L'équipe vient de réévaluer les âges des plus récents ancêtres portant la mutation p.Phe508del dans différentes populations de l'Europe. Cet âge varie fortement suivant un axe nord-ouest/sud-est. En Irlande, cet ancêtre date de 2708 avant notre ère et en Grèce, de 842 avant notre ère. Ainsi, la

UNE MUTATION PLUS FRÉQUENTE QUE LES AUTRES

Chez les Européens atteints de mucoviscidose, la mutation p.Phe508del est de loin la plus fréquente (voir ci-dessous). Elle est par ailleurs souvent associée à une mutation du gène de la lactase, qui permet à cette enzyme de digérer le lactose, le sucre du lait, chez l'adulte, et à une grande diversité de gènes codant des antigènes HLA. Situées à la surface des cellules, ces molécules constituent une sorte de signature de l'individu qui aide le système immunitaire à le distinguer d'agents pathogènes. Plus elles sont nombreuses et plus ses ancêtres ont été confrontés à des attaques d'agents pathogènes. Finalement, ces Européens présentent trois caractéristiques que l'on attend chez les descendants d'une population qui élevait du bétail pour se nourrir de produits lactés.

Mutation	Fréquence relative	Effet
p.Phe508del	66 %	Bloque la maturation de la protéine CFTR
p.Gly542X	2,4 %	Synthèse réduite ou absente de la protéine CFTR
p.Gly551Asp	1,6 %	Empêche la régulation du canal CFTR
c.3909C>G	1,3 %	Bloque la maturation de la protéine CFTR
p.Trp1282X	1,2 %	Synthèse réduite ou absente de la protéine CFTR
p.Arg553X	0,7 %	Synthèse réduite ou absente de la protéine CFTR

mutation est apparue au début de l'âge du Bronze en Europe de l'Ouest et du Nord (France et Danemark : 2583 avant notre ère), puis a été introduite par migration en Europe de l'Est et du Sud (République tchèque : 1183 avant notre ère ; Albanie : 717 avant notre ère).

Or ces dates coïncident avec l'expansion de la culture campaniforme, caractérisée par des poteries en forme de cloche et d'autres objets comme des flèches à ailerons et des boutons en os perforés, dont le scénario a aussi été précisé récemment. En analysant le génome d'Européens trouvés dans des tombes datant de l'âge du Cuivre et de l'âge de Bronze, et dont la moitié étaient associés à des objets de la culture campaniforme, un collectif international a montré que les populations liées à cette culture s'étaient bien répandues en Europe, et non juste leurs objets. Et il s'avère que leur expansion coïncide temporellement et géographiquement avec celle de la mutation p.Phe508del.

Les individus qui portaient la culture campaniforme élevaient du bétail pour se nourrir de produits laitiers. Mais des bactéries responsables de diarrhées sécrétoires pouvaient contaminer le lait si l'hygiène n'était pas convenable. Ainsi, cet élevage aurait changé les paramètres de la sélection naturelle, fournissant un avantage aux porteurs sains de la mutation, à la différence des populations du Pacifique, par exemple, qui ne consommaient pas de lait. ■

BIBLIOGRAPHIE

P. Farrell et al., **Estimating the age of p. (Phe508del) with family studies of geographically distinct European populations and the early spread of cystic fibrosis**, *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 26, pp. 1832-1839, 2018.

I. Olalde et al., **The Beaker phenomenon and the genomic transformation of northwest Europe**, *Nature*, vol. 555, pp. 190-196, 2018.

M. A. Alfonso-Sánchez et al., **An evolutionary approach to the high frequency of the Delta F508 CFTR mutation in European populations**, *Medical Hypotheses*, vol. 74, pp. 989-992, 2010.

P. Brice et al., **Genetic screening for cystic fibrosis : An overview of the science and the economics**, *J. Cyst. Fibros.*, vol. 6 (4), pp. 255-261, 2007.