

médecine/sciences 1997 ; 13 : 216-7

Facteur V Leiden, un marqueur génétique de la population européenne

La thrombose veineuse est un accident fréquent aux multiples causes, acquises ou héréditaires. Jusqu'en 1993, on en caractérisait moins de 10 %. La mise en évidence par Dahlbäck *et al.* d'une résistance du facteur V à la protéolyse par la protéine C activée, transmise génétiquement (*m/s* n° 2, vol. 10, p. 231), a permis de rendre compte de 20 % à 60 % de ces thromboses non étiquetées [1]. De façon tout à fait surprenante, on a trouvé l'allèle facteur V Leiden (Arg506Gln) dans 2 % à 5 % de la population générale européenne [2]. La transmission est dominante : les hétérozygotes ont un risque de thrombose veineuse multiplié par 5 à 10, les homozygotes par 80. Il s'agit toujours de la même mutation, orientant vers un effet fondateur [3].

Distribution de l'allèle Facteur V Leiden

La carte actuelle de la fréquence de l'allèle Leiden en Europe et au Moyen-Orient est représentée sur la figure 1. Elle est, bien sûr, incomplète, mais assez précise sur ses marges. A l'Est, la république caucasienne du Daghestan voit une fréquence allélique élevée (4,5 %), recherchée dans la tribu des Mekhelta, groupe ethnique encore peu mélangé. En Arabie Saoudite, la fréquence est proche de 1 %, comme chez les juifs ou les arabes de la région. Dans le Nord de l'Inde, la prévalence serait faible et il est difficile de démêler si elle est liée à des mélanges avec les populations européennes ou si elle

représente la prévalence réelle dans quelques groupes ethniques. En revanche, la mutation n'a été retrouvée ni en Chine, ni dans le Sud-Est asiatique.

Au Sud, en Afrique, les études sont peu nombreuses, pratiquées au Sénégal, en Zambie, au Kenya, en Afrique sous-saharienne. Chez plus de 550 individus testés on n'a trouvé aucun allèle Leiden. On n'a pas encore de résultat concernant les populations nord-africaines. Les populations aborigènes d'Australie semblent exemptes de facteur V Leiden. De même, les populations originelles d'Amérique (Amérindiens et Inuits) semblent, elles aussi, dépourvues de l'allèle Leiden, alors

que la prévalence parmi la population d'origine européenne est la même qu'en Europe. Parmi les Afro-Américains, la prévalence est très faible.

Au total, on retrouve une affection strictement limitée aux populations indo-européennes, et avec une prévalence élevée. Deux groupes ethniques en Europe en sont dépourvus : les Inuit du Groenland, dont l'origine ethnique les apparente plutôt aux mongols et aux amérindiens, et les basques, dont on pense qu'ils descendraient d'un peuple européen paléolithique. L'hypothèse d'une origine unique de la mutation est confortée par la communauté des haplotypes formés par des poly-

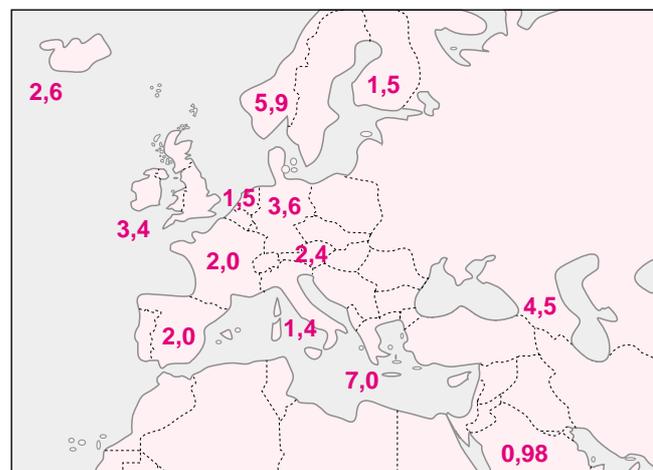


Figure 1. **Carte des fréquences (en %) de l'allèle Facteur V Leiden, en Europe et au Moyen-Orient.**

morphismes de l'exon 13 de l'allèle facteur V Leiden (combinaisons d'allèles contenant ces polymorphismes), retrouvés en Grande-Bretagne, en Islande, en Grèce et en Inde, impliquant une origine unique du facteur V Leiden dans ces pays et, par voie de conséquence, dans l'ensemble de l'Europe.

Un marqueur du peuplement de l'Europe ?

Ces données, comparées à celles obtenues par l'étude des ADN mitochondriaux et de la linguistique, permettent de s'interroger sur le peuplement de l'Europe. On a de bons indices qu'*Homo sapiens sapiens* est apparu en Afrique il y a environ 100 000 ans (*m/s n° 9, vol. 7, p. 975*) et que les hommes modernes sont apparus en Europe il y a 40 000 à 50 000 ans. A l'âge néolithique, qui a débuté il y a environ 10 000 ans, l'agriculture née au Moyen-Orient, s'est répandue en Europe, soit parmi les anciens peuples, soit par une émigration venue du Moyen-Orient. Les études de l'ADN mitochondrial suggèrent que beaucoup des anciens européens ont survécu aux invasions, peut-être en se mêlant aux immigrants. La distribution du facteur V Leiden limitée géographiquement et à un seul grand groupe ethnique évoque une mutation fondatrice ancienne, peut-être déjà présente chez les Européens d'origine ou chez les agriculteurs qui ont migré au début du néolithique. Son absence d'Afrique fait abandonner l'hypothèse d'une origine plus ancienne, mais on ne peut éliminer son origine dans une population africaine encore non étudiée. Par ailleurs, comme cela est attendu d'après ce qui précède, elle est absente chez les primates. Donc quoique l'allèle Leiden soit apparu postérieurement à *Homo sapiens sapiens* une aussi large diffusion européenne élimine une origine récente. On peut rêver que l'origine soit en Grèce et qu'elle ait été disséminée par les invasions d'Alexandre le Grand jusqu'en Inde, mais la forte prévalence dans les pays scandinaves va à l'encontre de ce modèle.

L'allèle Leiden n'est pas le seul marqueur de ces populations anciennes : la mutation $\Delta F508$ de la mucoviscidose

et l'allèle PI*Z responsable du déficit en antitrypsine ont la même distribution et sont aussi rapportés à un événement survenu à un stade proto-européen [4, 5].

Pourquoi le facteur V Leiden est-il si répandu en Europe ?

L'origine unique de la mutation et son extension font s'interroger sur la raison pour laquelle a été sélectionnée une tendance à la thrombose veineuse, déjà très augmentée chez les hétérozygotes, ce qui paraît être délétère. Il ne faut cependant pas confondre les risques vitaux de la thrombose artérielle et ceux de la thrombose veineuse. On n'a pas trouvé de risque accru de thrombose artérielle chez les porteurs de l'allèle Leiden [6].

Le facteur V Leiden n'ayant aucune incidence sur la reproduction, il pourrait s'agir là d'un polymorphisme neutre, non sujet à la sélection ; la répartition entre sujets homozygotes et hétérozygotes répond, d'ailleurs, à l'équation de Hardy-Weinberg qui s'applique en l'absence de sélection. Dans les études portant sur la population générale, l'âge du premier accident thrombotique est de 43 ans chez les hétérozygotes et de 32,5 ans chez les homozygotes [7]. Ajoutons qu'aujourd'hui de nouveaux facteurs de risques thrombotiques sont apparus, avec l'utilisation de la pilule contraceptive, la sédentarisation et la chirurgie qui pourraient avoir abaissé l'âge au premier accident thrombotique.

Le facteur V Leiden pourrait aussi représenter un polymorphisme équilibré, ses inconvénients étant compensés par un avantage sélectif dans certaines circonstances : réduction du temps de saignement, des pertes menstruelles et de la perte de fer qui les accompagne, réduction de la mortalité en couche par hémorragie... [3]. Ce ne sont là que des hypothèses qui attendent les résultats de la recherche clinique. Il faut noter, cependant, qu'une explication de même type a été avancée pour expliquer la fréquence de l'allèle de l'hémochromatose : par un autre mécanisme, il protégerait lui aussi les femmes contre la carence martiale, si fréquente dans les sociétés primitives [8] ■

RÉFÉRENCES

1. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 1004-8.
2. Svensson PJ, Dahlbäck M-B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 517-21.
3. Rees DC. The population genetics of factor V Leiden (Arg506Gln). *Br J Haematol* 1996 ; 95 : 579-86.
4. Romeo G, Devoto M. Population analysis of the major mutation in cystic fibrosis. *Hum Genet* 1990 ; 85 : 391-445.
5. Cox DW. Alpha1 antitrypsin deficiency. *The metabolic basis of inherited disease*. 6th edition. New York : McGraw-Hill, 1989 : 2409-37.
6. Desmarais S, de Moersloose P, Reber G, Minazio P, Perrier A, Bounameaux H. Resistance to activated protein C in an unselected population of patients with pulmonary embolism. *Lancet* 1996 ; 347 : 1374-5.
7. Lensen RPM, Rosendaal FR, Koster T, Allaart CF, Vandenbroucke JP, Reitsma PH, Bertina RM. Apparent different thrombotic tendency in patients with Factor V Leiden and protein C deficiency due to selection of patients. *Blood* 1996 ; 88 : 4205-8.
8. Le Gall J, Labie D. Un bon gène candidat pour l'hémochromatose. Analyse d'homozygotie par descendance en l'absence de consanguinité. *Med Sci* 1996 ; 12 : 1273-6.

Société française de biologie du développement (SFBDB)

Membre de l'European Developmental Biology Organization (EDBO)

Colloque annuel 1997 : Développement et évolution

Dourdan (France) 29-31 mai 1997

Thèmes évoqués : Évolution des systèmes géniques et morphogénèse. Développement et voies de signalisation. Origine des lignages cellulaires. Morphogénèse des végétaux. Développement et stratégies adaptatives. Développement en apesanteur.

Conférenciers invités : André Adoutte ; Michael Akam ; Jo van den Biggelaar ; Jean-Claude Boucault ; Herman Denis ; Denis Duboule ; Claudie Lamourisnard ; Manuel Mark ; Nipam Patel ; Armand de Ricqlès ; Pat Simpson et la spatonaute Claudie André-Deshays (Centre National d'Études Spatiales).

Comité scientifique : André Adoutte ; Pierre Chambon ; Jean Deutsch ; Denis Duboule ; Anne-Marie Duprat ; François Jacob ; Axel Kahn ; Nicole Le Douarin ; Jean-Antoine Lepesant ; Armand de Ricqlès ; Maurice Wegnez.

Comité d'organisation : Yannick Andéol ; Christophe Chanoine ; Jean Foucrier ; Jacqueline Géraudie ; Jean-Pierre Muller ; May Penrad-Mobayed ; Benoit Robert, Maurice Wegnez.

Date limite d'inscription et d'envoi des résumés : 15 mars 1997

Contacts : Pr Maurice Wegnez, Colloque SFBDB 97, Laboratoire d'Embryologie Moléculaire, Université Paris XI, Bât. 445, 91405 Orsay. Tél : 01 69 15 72 87 ; Fax : 01 69 15 68 02 ; e-mail : wegnez@popu.u-psud.fr.