

La vulnérabilité des Bretons face à la mucoviscidose

Nadine PELLEN

Université de Bretagne occidentale

Qu'avons-nous hérité de nos ancêtres ? Des yeux bleus, des cheveux roux mais aussi sûrement des gènes mutés responsables de maladies héréditaires... Or, en termes d'héritage génétique, il semble que les populations humaines soient inégalement marquées. Ainsi, en Bretagne, on observe des fréquences élevées d'hémochromatose¹, de luxation congénitale de la hanche², de mucoviscidose. Ces disparités géographiques posent question. Certaines populations sont-elles plus vulnérables que d'autres d'un point de vue sanitaire ? Quelles sont les causes de cette vulnérabilité ?

Prenons l'exemple de la mucoviscidose. C'est une maladie génétique qui affecte notamment les voies respiratoires et le système digestif. Elle est dite à hérédité autosomique récessive : pour qu'un enfant développe une mucoviscidose, ses parents biologiques doivent être chacun porteur d'une mutation qu'ils lui ont transmise ; on les qualifie de porteurs sains ou d'hétérozygotes. L'enfant est quant à lui homozygote, porteur de deux mutations, et exprime de ce fait la maladie. Dès sa naissance, des soins quotidiens sont nécessaires afin d'éliminer le mucus accumulé dans les organes. Sur la période tri-annuelle 2008-2009-2010, l'espérance de vie à la naissance était estimée à 49 ans. Et, à ce jour, il n'existe pas de traitement curatif.

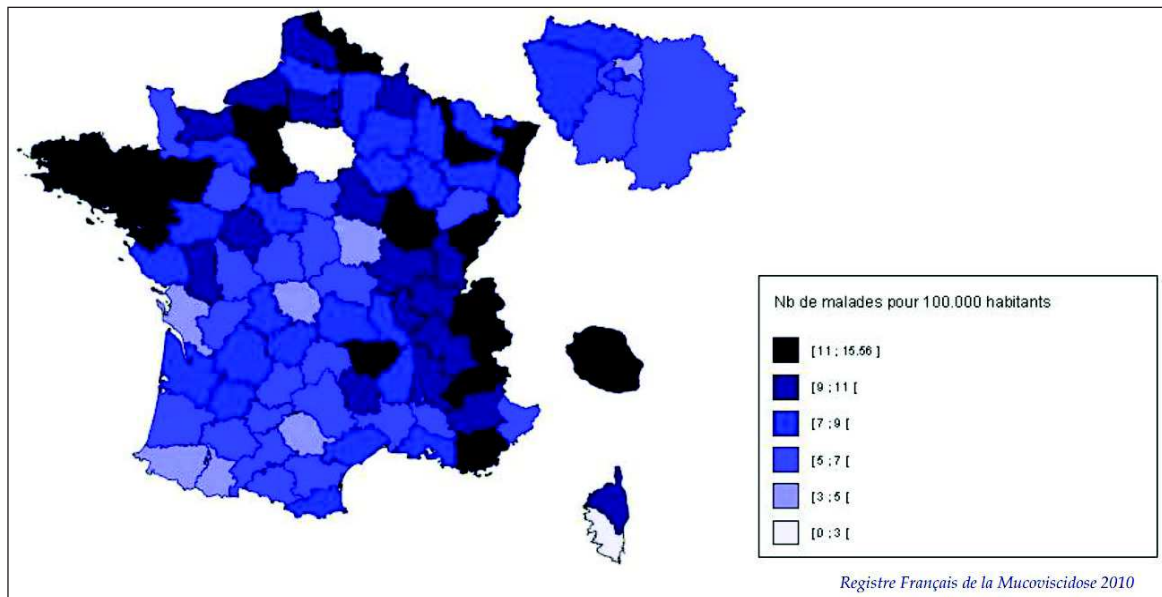
Le gène responsable de la maladie a été identifié en 1989 ; il est situé sur le bras long du chromosome 7 (7q31) et code pour la protéine CFTR, une protéine intervenant dans la régulation du transport des ions chlorures au niveau de la membrane cellulaire. Plus de 1 800 mutations ont été identifiées à ce jour, la plus fréquente (rencontrée chez près de 80 % des malades) étant la mutation F508del.

La Bretagne fait partie des régions françaises les plus touchées par la mucoviscidose (carte 1).

¹ Les malades présentent une surcharge en fer, la transmission est de type autosomique récessive.

² Maladie multi-factorielle qui se manifeste par une anomalie de l'articulation coxo-fémorale.

CARTE 1 : PRÉVALENCE DE LA MUCOVISCIDOSE PAR DÉPARTEMENT (NOMBRE DE PATIENTS POUR 100 000 HABITANTS)



On peut définir la notion de vulnérabilité comme le fait, pour un individu, d'être soumis à un risque alors que d'autres ne le sont pas.

Un facteur de risque correspond à un élément participant à l'augmentation du risque d'être malade et d'en mourir. Autrement dit, c'est une caractéristique liée à une personne, à son environnement, à sa culture ou à son mode de vie et qui entraîne pour elle une probabilité plus élevée de développer une pathologie.

La maladie létale apparaît alors comme la résultante d'une combinaison de facteurs de risques.

Ainsi, si un individu est vulnérable dans la mesure où il est soumis à un risque alors que d'autres ne le sont pas, on peut avancer que les enfants naissant en Bretagne sont plus vulnérables que les autres Français face à la mucoviscidose (carte 1). En effet, le fait de naître dans cette région augmente les risques d'être atteint de cette maladie.

Quels sont les différents facteurs qui pourraient avoir contribué à l'accroissement de la fréquence des mutations codant pour la mucoviscidose dans la population bretonne ? Peut-on dessiner un modèle de diffusion de la maladie sur un territoire donné ? Peut-on envisager une sortie de cette vulnérabilité ?

Pour répondre à ces questions, nous nous appuyons sur une base de données démographique et génétique qui rassemble les généalogies ascendantes de 1 285 malades de la mucoviscidose diagnostiqués au plan clinique entre 1964 et 2011 et ayant vécu en Bretagne au cours de ces cinquante dernières années. La plupart des généalogies remontent jusqu'au XVII^e siècle (Pellen, 2012), soit, un total de plus de 264 000 ascendants directs. Le recueil de ces informations est le fruit d'un travail collectif de la part des familles de malades, des

médecins, et surtout de nombreux généalogistes bénévoles. Cette base répond aux exigences de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil) ; la Fondation du centre de soins de Roscoff (Finistère) en est aujourd'hui propriétaire.

L'objectif, en s'appuyant sur ces données, est de situer le gène dans un contexte plus large que la famille, celui d'une dynamique de population, afin de mieux comprendre la vulnérabilité des Bretons face à mucoviscidose.

Il s'agira dans un premier temps d'identifier les facteurs participant à l'augmentation du risque d'être malade de la mucoviscidose en Bretagne. Dans une deuxième partie, nous présenterons un modèle de diffusion de la maladie, puis dans une dernière partie, nous nous pencherons sur les éléments pouvant influencer sur l'issue de la vulnérabilité.

Les facteurs participant à l'augmentation du risque d'être malade de la mucoviscidose en Bretagne

Les facteurs de risques, en termes de mucoviscidose, relèvent principalement de caractéristiques liées à l'individu et à son environnement géographique et socio-culturel.

Un individu est malade de la mucoviscidose s'il est porteur de deux copies mutées du gène *CFTR*. Et c'est cette homozygotie qui aura pour conséquence l'expression de la maladie et, de fait, une espérance de vie diminuée.

Au niveau géographique, cette maladie présente une répartition et une fréquence inégales. En effet, les malades se situent principalement en Europe et en Amérique du Nord. Autrement dit, naître ou habiter sur ces continents expose l'individu à un facteur de risque en termes de mucoviscidose.

La vulnérabilité représentant le fait d'être exposé à des risques accrus, en l'occurrence, on peut considérer que ce qui contribue à la vulnérabilité, ce n'est pas d'avoir hérité de deux exemplaires mutés du gène *CFTR* mais c'est d'en avoir hérité dans un contexte qui augmente précisément ce risque d'être malade.

En Bretagne, le contexte épidémiologique est dû à une conjonction de facteurs extérieurs aux individus.

Tout d'abord, on peut considérer que la probabilité de devenir homozygote de la mucoviscidose est augmentée du fait de la situation géographique du territoire. Les frontières géographiques, en Bretagne, se heurtent à des limites physiques. Or, les structures spatiales ont d'autant plus d'importance qu'une population a des limites fermées, qu'elle occupe un espace déterminé. Autrement dit, les frontières maritimes de la Bretagne limitent les échantillons migratoires au nord, à l'ouest et au sud. Cette absence de brassage génétique est un facteur favorisant l'expansion d'une maladie génétique sur un territoire déterminé.

L'analyse des variations d'incidence par département montre aussi un risque accru dans celui le plus isolé géographiquement, le Finistère (carte 2).

CARTE 2 : INCIDENCE DE LA MUCOVISCIDOSE EN BRETAGNE PAR DÉPARTEMENT EN 2011



On recense 1 cas de mucoviscidose sur 4 400 naissances en France mais 1 cas sur 3 268 en Bretagne et 1 cas sur 1 541 dans le Finistère. Autrement dit, les enfants naissant à la pointe de la Bretagne ont plus de risques de développer cette maladie.

Si l'on remonte dans le temps, les cartographies des lieux de vie des ancêtres communs aux malades actuels nous montrent une population vivant majoritairement sur les façades maritimes de la Bretagne (carte 3).

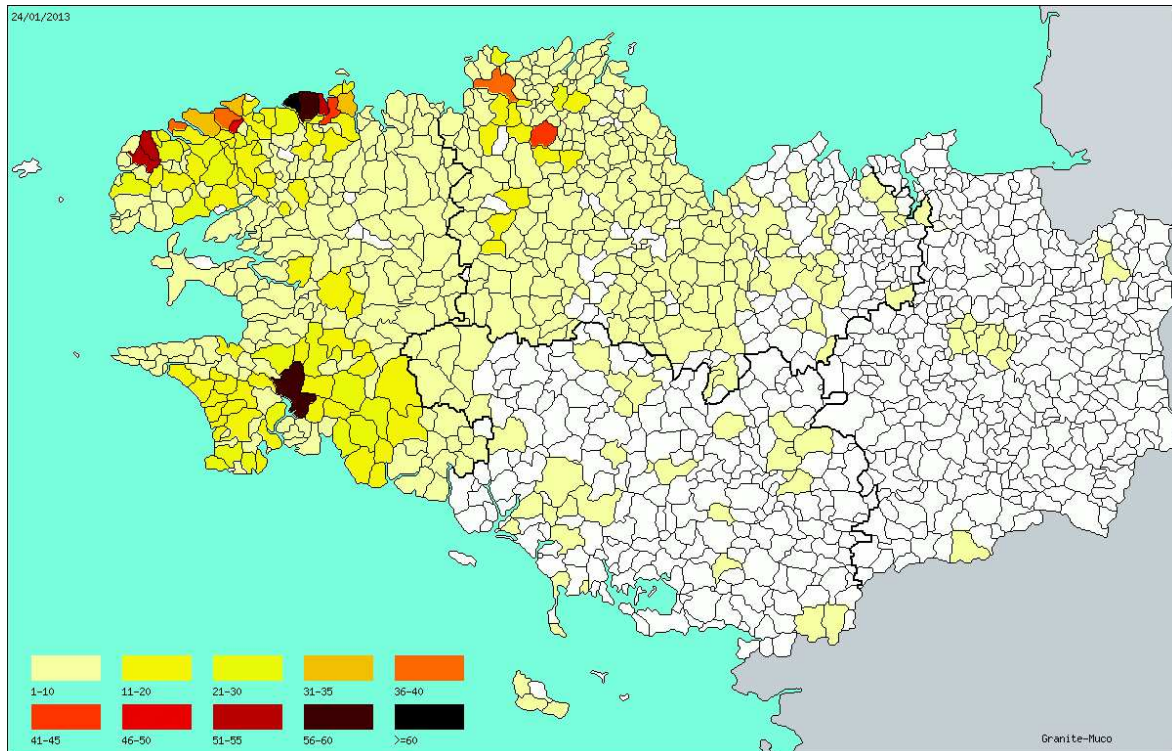
Au vu de cette carte, on se rend compte que les ancêtres communs aux malades actuels vivaient majoritairement sur les façades maritimes de la Bretagne, et plus précisément dans quatre communes finistériennes. Autrement dit, le fait de naître en Bretagne et d'avoir des ancêtres originaires des côtes nord et sud du Finistère augmente les probabilités d'être malade de la mucoviscidose.

Cependant, on sait que les groupes humains géographiquement circonscrits, vivant dans une situation de relatif isolement génétique, le sont le plus souvent pour des motifs liés aux pratiques sociales plus qu'à la géographie maritime.

Ainsi, par exemple, dans le pays bigouden (sud Finistère), Martine Segalen a pu noter que la séparation entre nord et sud n'est pas seulement le produit des représentations mentales, mais est bien inscrite dans les pratiques sociales (Segalen, 1985). En effet, la mobilité était grande jusque dans les années 1930, mais restait enclose au sein de la Bigoudenie Sud, sans émigration extérieure. Circonscrites dans cet espace bien spécifié, les généalogies familiales alimentent la chronique de la reproduction sociale, notamment à travers celle des formes de l'alliance. En effet, elle a pu noter que plus de 80 % des couples se trouvent associés les uns aux autres par le biais d'un « renchaînement d'alliance ». Elle a révélé l'existence de parentèles particulièrement intégrées par des renchaînements nombreux à l'intérieur des lignées qu'elles enserrent.

Nous retrouvons ces caractéristiques dans notre base de données généalogique issue des malades de la mucoviscidose. Aux niveaux des ancêtres, l'endogamie de territoire est accentuée par des motifs culturels. En effet, la Bretagne a toujours été découpée en petites régions. Chaque population s'identifiait grâce à sa langue, et par là même, à son costume. La démarche généalogique systématique a permis de confirmer l'enracinement local des familles de malades jusqu'au début du XX^e siècle.

CARTE 3 : LOCALISATION DES COMMUNES DE MARIAGE DES COUPLES SELON LE NOMBRE DE MALADES DANS LEUR DESCENDANCE



Cet enracinement local se perpétue par les pratiques d'homogamie. Les résultats de notre étude sur les origines des époux au mariage viennent corroborer celle de Roger Leprohon. En Bretagne, sous Louis XIV, près de huit fois sur dix, le mariage est célébré dans la paroisse de naissance de la fille et, sur ces huit mariages, cinq unissent une fille et un garçon de la paroisse (Leprohon, 1984). Ces résultats témoignent en faveur d'une stabilité au moment des noces. Les conjoints étrangers représentent, dans les paroisses étudiées par Leprohon, entre 21 et 29 % des époux. Mais les étrangers ne viennent pas de bien loin, comme nous le montre son étude cartographique représentant, à partir de la commune de mariage, des cercles distants de 5 à 25 kilomètres. Ce procédé a permis d'illustrer, de façon parfois frappante, le caractère resserré du réseau de déplacements prénuptiaux. Au vu de ces résultats, Roger Leprohon ne peut que constater que « les échanges les plus denses se font dans un rayon ultra-limité de 5 à 10 kilomètres ».

Il apparaît bien que des facteurs sociologiques ont pu avoir un effet plus puissant que les frontières physiques sur l'isolement des groupes.

Ainsi, la vulnérabilité des Bretons face à la mucoviscidose est le résultat d'une conjonction de facteurs. Il s'agit de facteurs génétiques, comme la présence chez un individu de deux exemplaires d'une mutation du gène *CFTR*, mais aussi de facteurs socio-géographiques. C'est par exemple le fait d'être né dans le Finistère, d'avoir des ancêtres originaires de communes littorales ayant vécu dans un contexte de population peu mobile et au marché matrimonial homogène.

Autrement dit, en Bretagne, ce sont ces facteurs d'exposition, à la fois biologique et socio-culturels, qui augmentent le risque d'être malade.

Il s'agit maintenant d'analyser en quoi ces facteurs entraînent une plus forte exposition à la maladie.

Un modèle de diffusion de la maladie

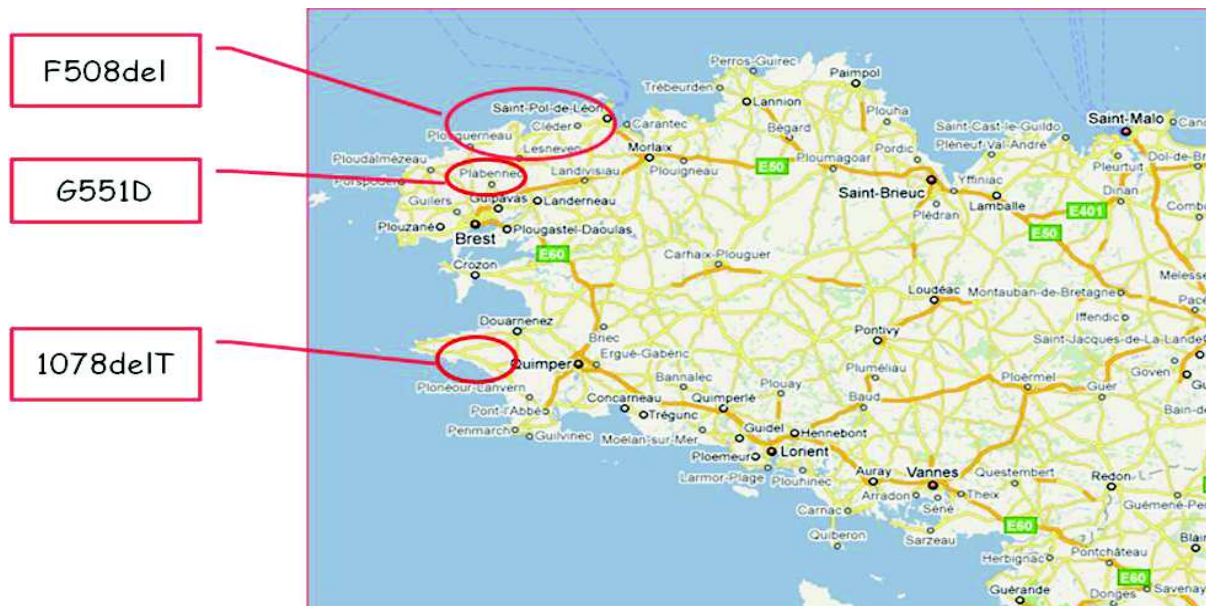
Nous avons relevé un certain nombre de facteurs qui contribuent à exposer les Bretons à un risque plus important de transmission d'une maladie génétique. Nous allons maintenant détailler la contribution de chaque facteur à cette forme d'exposition accrue.

La présence des mutations du gène de la mucoviscidose en Bretagne est le fruit du peuplement de la région.

Les cartographies des ancêtres ayant le plus de malades dans leur descendance ont montré une possible entrée maritime de la population venue de Grande-Bretagne en Armorique, notamment vers le V^e siècle. La structure sociale et familiale de la vie en communauté aurait pu favoriser le développement d'une concentration locale de mutations du gène et, en corollaire, une augmentation des génotypes homozygotes.

Au vu des cartographies élaborées (carte 4) et de notre connaissance des marqueurs génétiques (mutations du gène) des deux côtés de la Manche, on peut faire l'hypothèse d'origines géographiques différentes des populations, ce qui pourrait expliquer la disparité régionale que l'on retrouve chez les malades actuels. Les porteurs de la mutation G551D sont majoritairement des Irlandais. Ces derniers auraient pu migrer vers la Bretagne et s'installer dans le Nord-Finistère, où on retrouve aussi, plus qu'ailleurs en France, cette mutation. Dans le monde, on n'a identifié la mutation 1078delT qu'au Pays de Galles et dans le pays bigouden : il y a donc certainement un lien entre ces deux régions. Nous n'avons pas de données sur les mutations *CFTR* en Cornouailles britannique mais on peut aussi imaginer qu'ils aient pu s'installer en Cornouaille armoricaine.

CARTE 4 : LOCALISATION DES LIEUX DE VIE DES ANCÈTRES COMMUNS À PLUSIEURS PORTEURS, PAR MUTATION



Ces flux migratoires passés peuvent expliquer les fortes disparités locales des prévalences actuelles. Cette distribution des individus nous montre aussi des sous-populations à risque, dans le sens où les enfants naissant de parents originaires de ces régions présentent des risques accrus d'être homozygotes pour la mucoviscidose.

Mais la diffusion des mutations du gène *CFTR* relève des pratiques socio-démographiques des populations en présence.

En se fondant sur l'analyse généalogique, un modèle de diffusion de la maladie en Bretagne peut être esquissé.

Depuis cinq siècles, nous sommes en présence de populations peu mobiles géographiquement, aux flux migratoires nuls. En termes de conséquences génétiques, cette mobilité géographique réduite jusqu'à une période récente, peut être importante. En effet, la circulation des gènes est liée à celle des individus. Si les populations ne se mélangent pas, les mutations, si elles sont présentes, survivent aux individus par la procréation. Ainsi, ils peuvent être la cause de l'augmentation du taux de porteurs en cas de forte endogamie. Jean Sutter et Léon Tabah ont démontré qu'une « forte endogamie a pour effet d'augmenter la fréquence des porteurs » (Sutter et Tabah, 1955). Dans ce contexte de populations peu mobiles, les apports génétiques extérieurs se font rares. De fait, la population présente une plus faible diversité des allèles en présence sur le territoire.

Une population sédentaire connaît aussi un marché matrimonial restreint et des pratiques d'unions homogames. Dans le contexte culturel de la Bretagne, l'hypothèse d'une constitution « au hasard » des unions n'est pas envisageable. En effet, le choix du conjoint est fonction du marché matrimonial. Celui-ci est généralement limité, et le mariage unit le plus souvent deux personnes d'une même commune ou de deux paroisses voisines. Pour les

communes littorales, le choix se réduit encore géographiquement. Or le choix du conjoint dépend de critères comme l'âge, le statut marital, l'apparentement, la proximité géographique, la religion, la réputation, le statut économique et social. Les traditions concernant le choix du conjoint peuvent avoir une influence déterminante sur l'évolution démographique et génétique d'une population, surtout lorsque ces règles sont fondées sur l'apparentement entre les époux. Si on considère que la consanguinité est le fait d'un apparentement entre les époux à moins de quatre générations de profondeur, dans la présente recherche, sur les mariages étudiés, les cas de consanguinité sont rarissimes. Souvent évoquée pour expliquer la fréquence du nombre de malades atteints de mucoviscidose en Bretagne, elle n'a pas été, ici, un élément déterminant. En revanche, les apparentements éloignés entre les époux ont pu être déterminants dans l'expansion de la fréquence allélique des gènes *CFTR* en Bretagne et, plus encore, dans le Finistère. En effet, au niveau des ancêtres, c'est à partir de la 7^e génération que la proportion de paires d'individus apparentés augmente. Donc, plus que la consanguinité, c'est la sédentarité, signe d'une grande permanence sociale sur de nombreuses générations, qui tend à perpétuer le degré d'homogénéité génétique.

De plus, le développement des mutations du gène codant pour la mucoviscidose a pu être favorisé par une forte fécondité. Dans notre *corpus*, l'âge au mariage est resté relativement stable pendant 500 ans. L'âge à la première union est plus élevé chez les hommes que chez les femmes : en moyenne, l'homme se marie à 27 ans et la femme à 23 ans. Or, en France, « l'âge au mariage s'est élevé de façon continue entre le XVI^e siècle et le XVIII^e siècle. À la fin de la période, il est tardif aussi bien pour les hommes que pour les femmes, avec un âge moyen de 27-28 ans pour les garçons et de 25-26 ans pour les filles. » (Beauvalet-Boutouyrie, 1999). Autrement dit, dans le *corpus* de généalogies des ancêtres des malades de la mucoviscidose en Bretagne, l'âge au mariage de la femme est avancé de 2-3 ans par rapport au reste de la France. Alain Croix, historien, nous apprend que « c'est donc d'ailleurs, dans la durée de vie féconde, qu'il faut chercher l'explication d'un nombre de naissances relativement élevé. » en Bretagne (Croix, 1981). Alors, l'âge au mariage, par ses conséquences sur l'allongement du calendrier de la fécondité, peut être une explication sur la diffusion importante des mutations d'un gène récessif en milieu endogame.

Ainsi, la présence des mutations d'un gène, puis l'isolement relatif de la population au cours des siècles, accentués par des comportements sociodémographiques particuliers (sédentarité, homogamie, âge au mariage précoce pour la femme), ont eu pour conséquence de conserver des mutations à une fréquence importante, tout en limitant leur dispersion dans la population générale.

Ce sont ces facteurs, du fait de leur association, qui ont contribué à maintenir à un niveau élevé des allèles pathologiques exposant la population de Bretagne occidentale à la mucoviscidose. Cet aspect étant de nature à définir une population vulnérable.

Cette vulnérabilité des Bretons face à la mucoviscidose est-elle une fatalité ?

Nous l'avons vu, la mucoviscidose est une maladie historiquement présente sur le territoire breton. Mais est-elle destinée à le rester ? Quels seraient les facteurs qui pourraient enrayer cette dynamique ?

Si on analyse la situation actuelle, d'un point de vue démographique, on note de larges évolutions depuis près d'un siècle.

Tout d'abord, la taille des familles se réduit depuis le début du XX^e siècle. Ainsi, l'indicateur conjoncturel de fécondité en Bretagne tend chaque année à se rapprocher du niveau observé nationalement. Il se situe à 2,01 enfants par femme, contre 1,99 en France métropolitaine (Granger, 2012). Cependant, ces changements n'ont pas d'effets sur le nombre de porteurs sains de la mucoviscidose. En effet, statistiquement, ce nombre évolue peu depuis 35 ans (Scotet, 2012) : il se maintient à 1 porteur sain pour 28 non-porteurs.

Ensuite, d'un point de vue migratoire, le déclin de l'emploi agricole sous l'effet de la mécanisation a renforcé les départs de la région, et ce phénomène d'exode rural s'est accéléré après 1945. Il n'a pas de conséquence sur la mucoviscidose en Bretagne, mais en France. En effet, une dizaine de malades suivis en France sont nés au Havre ou à Paris, de parents bretons.

Aujourd'hui encore, les Bretons sont peu mobiles. De toutes les régions françaises, la Bretagne est celle où vivent le plus de natifs. Ainsi, 71,5 % des Finistériens sont nés dans le Finistère et tous les départements bretons ont en commun de compter très peu d'habitants nés à l'étranger : 3,4 % dans le Finistère contre 5,8 % en moyenne nationale (Insee, 2011).

Les flux migratoires concernent principalement deux départements : l'Ille-et-Vilaine, grâce à l'expansion de Rennes, et le Morbihan, département côtier devenu fort attractif et réputé pour son climat. Les départements les plus isolés géographiquement profitent moins d'un apport extérieur. De plus, ces migrants sont en majorité des retraités.

Et, comme dans l'ensemble des régions du grand Ouest français, il y a peu d'immigrés sur le territoire breton. Les quatre départements présentent des taux similaires : en Ille-et-Vilaine, 2 % des habitants sont immigrés, dans le Finistère, 1,5 %, dans le Morbihan et les Côtes-d'Armor, 1,4 %.

Toutes ces données ne vont pas dans le sens d'un brassage génétique.

Néanmoins, si les conditions démographiques changent, l'exposition aux facteurs de risques entraînant une vulnérabilité évoluent aussi. En effet, on peut considérer qu'une plus forte mobilité géographique des populations bretonnes serait une manière de réduire l'exposition à la maladie. L'augmentation des flux migratoires engendre un brassage de populations qui a pour effet une diminution des pratiques homogames. Autrement dit, cette augmentation de la diversité du bassin génétique en Bretagne se produirait par l'éparpillement des copies mutées du gène *CFTR*.

Cependant, les indicateurs actuels, d'après les chiffres présentés ci-dessus, ne vont pas franchement dans ce sens. Pourtant, aller au-delà de ce marché matrimonial, au sens anthropologique du terme, serait une bonne manière de diminuer le risque d'avoir des enfants malades. En effet, deux hétérozygotes ont moins de probabilité de se rencontrer si l'un et l'autre proviennent de régions très différentes.

Or on observe une baisse de l'incidence de la mucoviscidose en Bretagne depuis les années 1970. Concrètement, le nombre de malades nés chaque année a baissé, passant de 18,6 pour 100 000 habitants à la fin des années 1970 (période 1975-1979) à 11,6 aujourd'hui (période 2005-2009). Le taux d'incidence correspondant est alors passé de 1/1 983 à 1/3 268, ce qui représente une baisse de 39,3 % entre ces deux périodes. Il est maintenant stable depuis le début des années 1990. Cette diminution serait consécutive à la disponibilité d'un diagnostic prénatal et d'un test de dépistage dans les familles concernées (Scotet, 2012). En effet, depuis la mise en place du diagnostic prénatal de la mucoviscidose, à la fin des années 1980, 105 grossesses ont été interrompues en Bretagne. Si elles avaient été menées à terme, le taux d'incidence aurait été sur la période 1986-2009 de 1/2 169 au lieu de 1/2 946, soit 35,8 % de plus. En effet, en incluant les interruptions de grossesse dans les calculs, le taux d'incidence aurait été de 35,8 % supérieur à celui observé.

Autrement dit, les stratégies de prévention, comme le diagnostic anténatal et le dépistage des porteurs sains dans les familles touchées par la maladie, conduisent à une modification de l'épidémiologie de la mucoviscidose.

À l'avenir, la mise en œuvre d'un dépistage plus généralisé auprès des porteurs sains pourrait encore réduire de manière significative l'incidence de la maladie (Hale *et al.*, 2008 et Castellani *et al.*, 2009). Si, conscients de leur risque élevé (1/4), les couples d'hétérozygotes optent pour le diagnostic prénatal. Et, si, à la suite d'un diagnostic positif, ils décident de ne pas mettre au monde un enfant atteint de mucoviscidose.

Autrement dit, une connaissance par la population concernée des risques encourus pourrait contribuer à diminuer l'exposition à la maladie.

Une autre issue envisageable de l'exposition au risque de mucoviscidose pourrait provenir de la thérapie génique. Mais, à ce jour, elle ne permet pas de modifier les mutations des gènes des porteurs sains. S'ils ont des enfants, les hétérozygotes ont toujours un risque sur deux de transmettre ces caractères héréditaires à la génération suivante.

Au terme de cette analyse, on peut avancer que, de nos jours, les Bretons, et plus particulièrement ceux originaires de la pointe occidentale et littorale de la péninsule, restent en situation de vulnérabilité face à la mucoviscidose. Cette tendance durablement installée pourrait cependant être infléchie par une action de santé publique très locale. Cette action pourrait prendre la forme de la mise en place d'un test, sur la base du volontariat, de dépistage des porteurs sains. La connaissance, par la population, de son statut génétique permettrait alors aux hétérozygotes d'agir, en toute connaissance de cause, sur la transmission de leur patrimoine génétique, autrement dit, sur le statut d'homozygote de leur enfant à venir.

Conclusion

Dans le contexte de la mucoviscidose, la vulnérabilité, c'est essentiellement le fait d'hériter en deux exemplaires des mutations du gène muté responsable de la maladie. Cependant, nous l'avons vu, certaines populations sont plus exposées que d'autres.

Il s'agit ici d'un phénomène collectif caractérisé par une grande permanence sociale dans les comportements démographiques. C'est un ensemble de facteurs : historiques, épidémiologiques, géographiques, culturels, matrimoniaux, qui, parce qu'ils sont associés, contribuent à augmenter les risques d'être atteint de mucoviscidose.

Ce n'est pas un phénomène singulier, mais bien l'évolution du contexte dans sa dynamique collective qui a généré ce processus de mise en situation de vulnérabilité et, en corollaire, une inégalité spatiale face à la mucoviscidose en France.

De fait, l'étude d'un marqueur génétique, comme celle des mutations du gène *CFTR* dans une population définie, nous renvoie à l'analyse aussi bien des faits de nature biologique que des phénomènes liés aux mouvements et aux structures sociales de la population.

Mais, à ce jour, la mucoviscidose est toujours un héritage familial que l'on peut transmettre génétiquement car la structure de la population évolue peu socialement.

La prise de conscience du risque de transmission est avant tout fondée sur l'expérience familiale. Elle dépend de la manière dont une personne a vécu la maladie d'un membre de sa famille : son engagement, la souffrance vécue et partagée, le degré de proximité, la survenue d'un décès dû à la maladie. La possibilité de recourir au test génétique dépend de la connaissance de cet héritage familial et du désir de l'apparenté. Et, s'ils n'ont pas eu de liens généalogiques visibles avec la maladie, les porteurs sains ignorent leur statut génétique. Il y a aujourd'hui en France près de deux millions de porteurs sains de gènes mutés de la mucoviscidose qui s'ignorent. Or c'est par eux que se transmet la maladie. La sortie de vulnérabilité pourrait s'appuyer sur la connaissance des porteurs sains de leur statut génétique, ce qui conduit à envisager des orientations relevant du domaine des politiques de santé.

Cette perspective est importante, dans la mesure où l'on place le sujet comme acteur de la maladie en lui permettant de prendre une décision (sur ses unions et sa descendance) afin de ne pas transmettre la mucoviscidose.

En effet, au terme de cette étude, nous avons pu mettre en avant le fait que c'est un des facteurs qui pourraient contribuer à diminuer objectivement la vulnérabilité des Bretons face à la mucoviscidose.

Par ailleurs, ce modèle pourrait être extrapolé à d'autres maladies, qui partagent certains facteurs de risques, comme l'hémochromatose ou la luxation congénitale de la hanche, dans d'autres régions françaises, voire dans d'autres pays.

Bibliographie

- BEAUVALET-BOUTOUYRIE S., 1999, *La démographie de l'époque moderne*, Paris, Belin.
- BELLIS G., CAZES M.-H., LEMONNIER L., SPONGA M. *et al.*, 2012, *Registre français de la mucoviscidose. Bilan des données 2010*, Paris, Vaincre la Mucoviscidose et Ined.
- CASTELLANI C., PICCI L., TAMANINI A., GIRARDI P., RIZZOTTI P., ASSAEL BAROUKH M., 2009, "Association Between Carrier Screening and Incidence of Cystic Fibrosis", *The Journal of the American Medical Association*, vol. 302, n° 23, p. 2573-2579.
- CROIX A., 1981, *La Bretagne aux XVI^e et XVII^e siècles. La vie-La mort-La foi*, Paris, Maloine.
- GRANGER R., 2012, *Le bilan démographique 2011 en Bretagne*, Rennes, Insee Bretagne, *Octant Analyse*, n° 30, 4 p.
- HALE J., PARAD R.B., COMEAU A.-M., 2008, "Newborn Screening Showing Decreasing Incidence of Cystic Fibrosis", *New England Journal of Medicine*, 358, p. 973-974.
- INSTITUT NATIONAL DE LA STATISTIQUE ET DES ÉTUDES ÉCONOMIQUES (INSEE), 2011, *Recensement de la population*.
- LEPROHON R., 1984, *Vie et mort des Bretons sous Louis XIV*, Brasparts, Les Bibliophiles de Bretagne.
- PELLEN N., 2012, « Hasard, coïncidence, prédestination... et s'il fallait plutôt regarder du côté de nos aïeux ? Analyse démographique et historique des réseaux généalogiques et des structures familiales des patients atteints de mucoviscidose en Bretagne », directrice de thèse Pr émérite Catherine Rollet (UVSQ), co-tuteur Gil Bellis (Ined), soutenance le 13 janvier 2012 à Guyancourt.
- SCOTET V., DUGUÉPÉROUX I., SALIOU PH., RAULT G., ROUSSEY M., AUDREZET M.-P., FÉREC C., 2012, "Evidence for Decline in the Incidence of Cystic Fibrosis: A 35-Year Observational Study in Brittany, France", *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 7, n° 1, p. 14-21.
- SEGALEN M., 1985, *Quinze générations de Bas-Bretons*, Paris, Puf.
- SUTTER J. et TABAH L., 1955, « L'évolution des isolats de deux départements français : Loir-et-Cher et Finistère », *Population-F*, 10 (4), p. 645-674.