

Préface

La mucoviscidose (due à une mutation du gène *CFTR*) affecte une naissance sur 4 500 aujourd'hui sur le territoire français et une naissance sur 3 000 en Bretagne, ce qui correspond à un taux de porteurs dans la population de 1/25^e. Avec la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean au Québec, le Finistère est l'une des régions au monde où l'incidence de la maladie est la plus importante. Malgré les gains de survie récents des patients atteints et l'incidence décroissante de cette maladie en Bretagne depuis le milieu des années 1970, la mucoviscidose reste une souffrance pour les familles qui en sont atteintes et un problème de santé publique.

Confrontée à cette maladie dans sa région d'origine, Nadine Pellen, sociologue de formation, est partie de ce constat pour tenter de comprendre ce qui, dans les comportements démographiques du passé, a pu conduire à une telle concentration de la mucoviscidose en Bretagne, la suspicion de la fréquence des unions consanguines offrant jusqu'à une époque récente une première réponse aussi facile que non vérifiée. Outre son aspect de génétique des populations, la recherche se situe dans une perspective historique et démographique. Issue de sa thèse de sociologie que j'ai eu le plaisir de codiriger avec Gil Bellis, cette recherche a été menée à Roscoff, au Centre de Perharidy (Finistère) dans le cadre d'un contrat CIFRE (Convention industrielle de formation par la recherche) et avec le soutien du docteur Gilles Rault.

C'est dans une véritable aventure que Nadine Pellen s'est lancée, aventure parsemée d'embûches mais aussi d'avancées formidables. En effet, la première phase consistait à transférer les données stockées dans un Macintosh obsolète vers un environnement Windows PC et à fusionner les différents fichiers (1 700) constitués par André Chaventré et déposés à Roscoff: il fallait choisir les meilleures méthodes de transfert, sans perte, concevoir une seule base de données, puis identifier les doublons par des programmes *ad hoc*. Travail ardu, austère, souvent solitaire que Nadine Pellen a réalisé grâce à sa formation en informatique et en mathématiques et l'aide apportée par les informaticiens de Perharidy. Sa ténacité et son ardeur lui ont permis de venir à bout de ce premier défi. C'est donc un premier fichier de 55 539 individus qu'elle pouvait espérer utiliser concernant 762 malades. Ce faisant, et comme il s'agissait de données sensibles, elle s'est souciée de la dimension éthique de son travail en respectant la confidentialité et la liberté des personnes à participer ou non à son projet.

La deuxième difficulté surgit lorsqu'il a fallu concevoir l'outil informatique adapté au projet de travailler simultanément sur plusieurs arbres généalogiques et de procéder à des analyses statistiques. L'obstacle était considérable et il fallait en plus pouvoir répondre à plusieurs questionnements très différents, d'ordre génétique, démographique et social. Plusieurs logiciels de traitement des

données ont été testés sans résultat probant. Finalement sa collaboration avec un ingénieur lui a permis de développer des extensions d'un logiciel existant (Gen) nommé plus tard Ancestris) répondant à l'ensemble de ses questionnements. Dès la mise en place de ces nouveaux outils, Nadine Pellen a obtenu des premiers résultats très encourageants, testés sur quelques mutations.

Le troisième défi fut de compléter les généalogies car beaucoup étaient devenues incomplètes du fait de l'intégration de malades récents (nés après 1998). Une tâche irréalisable par une seule personne en très peu de temps : Nadine Pellen a eu l'idée de solliciter les cercles de généalogistes bénévoles qui se sont véritablement mobilisés pour « remonter » les généalogies. Au bout de trois années de travail, la base de données comptait 1 289 malades, 2 183 porteurs sains aboutissant à la création d'un corpus de 265 000 ascendants directs. C'est un « travail titanesque » qui a été accompli en peu de temps, comme l'auteure le dit elle-même. Les généalogistes ont également vérifié les arbres construits par Chaventré et l'un d'entre eux a créé pour l'auteure un logiciel spécifique (Granite-Muco) permettant entre autres de vérifier tous les liens de cousinage entre les individus de la base. Ce sont encore des généalogistes bénévoles qui ont créé pour elle un système de cartographie automatique, ensuite importé dans Granite-Muco. On voit la somme des concours dont Nadine Pellen a su s'assurer. On peut dire de la chercheuse qu'elle s'est transformée en véritable entrepreneuse, mobilisant les familles afin qu'elles participent à cette étude, les laboratoires de biologie moléculaire, les centres de soins spécialisés, les informaticiens et les ingénieurs et enfin les bénévoles des cercles de généalogie. L'ensemble de ce dispositif de recherche a effectivement permis, en partant des porteurs identifiés aujourd'hui, de reconstruire des généalogies ascendantes et de préciser les paroisses d'origine au XVII^e siècle de chaque mutation du gène identifiée.

Quatrième et dernier défi : mettre en lumière les résultats de façon pédagogique. Nadine Pellen a souhaité évidemment comparer les comportements des familles des malades à ceux d'une population témoin. Finalement, après des tâtonnements, elle a choisi de comparer les trajectoires familiales de grands-parents porteurs (192) et de grands-parents non porteurs (142). Elle peut donc mesurer les comportements différentiels des deux populations, porteurs et non-porteurs, en matière de mortalité (effet protecteur par rapport à d'autres maladies?), d'union (homogamie professionnelle, consanguinité, précocité des mariages?) et de fécondité (plus forte fécondité?). Une comparaison effectuée avec les travaux conduits au Québec a permis de bien mettre en évidence le rôle de la dynamique de peuplement et de l'importance du nombre de générations observées.

La recherche offre finalement des résultats originaux, intéressants et solidement établis dont certains sont de véritables découvertes que je voudrais maintenant présenter au lecteur.

D'abord, à la suite de certains historiens, généticiens et anthropologues, l'auteure tord le cou à certains mythes qui ont cours dans la région : elle montre que les mariages *consanguins* (avec des proches) n'étaient pas plus importants dans le groupe des porteurs que dans l'autre (l'usage du logiciel

Puck s'est révélé très éclairant). La précision dans la mesure de la consanguinité montre que, seuls 7 cas sur 626 sont associés à des consanguinités avérées. En revanche, elle montre que le *cousinage* c'est-à-dire le nombre de personnes partageant un ancêtre commun augmente entre la 7^e et la 11^e génération et ce sont très probablement ces *apparetements* éloignés qui ont été les facteurs déterminants permettant d'expliquer la distribution et la fréquence des mutations du gène *CFTR* en Bretagne. Ces résultats, liés à un enracinement local des populations dans la longue durée, confirment ceux de Jean Sutter sur la luxation congénitale de la hanche et de l'anthropologue Martine Segalen à propos du pays bigouden.

Ensuite, l'auteure montre l'influence d'autres facteurs, comme la précocité des mariages, la fréquence des remariages des hommes et une fécondité plus élevée que dans le reste de la France. Enfin, le constat d'un écart d'âge au décès favorable de cinq ans pour les porteurs sains présumés (au vu de la généalogie) d'une mutation du gène *CFTR*, serait, s'il est confirmé, un argument remarquable de l'avantage sélectif des porteurs sains par rapport à la population générale : un argument permettant de faire comprendre la prévalence élevée de la maladie dans cette région aujourd'hui... autrement que par la « malédiction ». Ces derniers résultats appellent d'autres recherches sur l'impact de certaines épidémies au-delà du cas du typhus. En effet, d'autres maladies comme le choléra, la variole ou encore la dysenterie pourraient avoir favorisé les porteurs sains, à l'image des liens bien connus maintenant entre drépanocytose et paludisme. De même, il serait intéressant d'étudier les tendances historiques de la fréquence des hétérozygotes, autrement dit l'avantage des porteurs sains est-il en diminution ?

Enfin et surtout, grâce à une cartographie exemplaire, Nadine Pellen fait une véritable découverte en abordant l'histoire migratoire et spatiale de la maladie. Comment et quand les mutations sont-elles arrivées en Bretagne ? Comment se sont-elles transmises de génération en génération jusqu'à nos jours ? Oui, les différentes mutations ont été apportées en Bretagne par voie maritime par des migrants qui sont venus dès le v^e siècle, pour certaines mutations, de Cornouailles, du pays de Galles et d'Irlande en direction du Trégor (Nord-Est du Finistère et Nord-Ouest des Côtes-d'Armor), de la Cornouaille armoricaine (Sud-Ouest de la Bretagne), et du Bas-Léon (Finistère-Nord), ce que révèle la localisation des trois mutations principales F508del, G551D, I078delT. Oui, ces Grands-Bretons organisés en clans, se sont sédentarisés sur des terres précises, formant des bassins de population ancestraux, préférant les mariages endogames et homogames, se déplaçant peu.

On visualise clairement les trois foyers littoraux de concentration géographique par groupes de mutation. C'est dans ces bassins que s'est transmise la maladie. Nadine Pellen met en évidence des « effets fondateurs » (exemple de la mutation I717-IG > A) mais n'identifie pas le « couple fondateur » lui-même. Il aurait fallu pouvoir remonter les généalogies beaucoup plus loin dans le temps puisque les migrations en provenance des îles Britanniques commencent au III^e siècle de notre ère. La confrontation de ces résultats avec les calculs

effectués par une tout autre méthode fondée sur l'analyse de plusieurs marqueurs polymorphes par le généticien Yann Fichou⁽¹⁾ est tout à fait probante. Il s'agit, à n'en pas douter, d'une véritable découverte qui relie les mutations du gène *CFTR* trouvées en Bretagne avec celles observées dans les îles Britanniques, et donc conduit à considérer cette région comme un ensemble culturel, social, religieux et génétique dont témoigne la langue commune. Migrations et sédentarisation au sein de petits pays relativement isolés les uns des autres ont joué un rôle essentiel dans la diffusion des mutations. On se prend à souhaiter des rapprochements entre génétique des populations et linguistique historique; les noms de paroisses en Plou- et en Gui-, étudiés par l'abbé François Falc'hun⁽²⁾, occupent au nord du Finistère une zone littorale qui recouvre assez largement celle de certaines mutations du gène *CFTR*, la toponymie et la génétique gardant la trace des mêmes migrations anciennes en provenance de la Bretagne insulaire.

Finalement, Nadine Pellen atteint son but: donner à la maladie son caractère de phénomène collectif et non plus individuel, dérouler le temps long de la maladie qui s'étire sur plus de 3 000 ans, restituer aussi l'espace de cette maladie liée aux flux migratoires entre les deux Bretagnes, la grande et la petite. Et donc donner à la maladie sa dimension de phénomène social global. Ce livre d'un intérêt exceptionnel est le fruit du travail acharné et patient de Nadine Pellen; il résulte de ses qualités d'étonnement, de curiosité et de culture. En mobilisant des appuis scientifiques et techniques variés, en prenant le risque d'une démarche interdisciplinaire, elle aura fait avancer la connaissance scientifique de la maladie tout en rendant leur honneur aux malades trop longtemps montrés du doigt. Car, et c'est un prolongement important de la recherche, cette base de données, aujourd'hui à la disposition des médecins du Centre médical de Roscoff, sert d'outil de prospective pour les médecins (pour le conseil génétique par exemple). Parce qu'on dispose aujourd'hui d'un corpus de généalogies et de familles à risque de transmettre le gène *CFTR*, la maladie change de sens. Au lieu d'être seulement une maladie génétique incontrôlée par les individus, elle devient un lieu de choix stratégiques aussi bien pour les individus (test prénatal, offre d'interruption de grossesse), les associations de malades ou les politiques publiques (dépistage systématique?). Comme l'écrit Nadine Pellen, « cette recherche permettrait peut-être d'éviter la maladie demain ». Du coup, c'est tout un champ de recherche nouveau qui peut s'ouvrir, sous l'angle sociologique et anthropologique, sur les croyances et les ressources économiques et culturelles des personnes confrontées à la maladie aujourd'hui, et qui permettrait d'étudier les conditions sociales récentes de l'entrée dans la mucoviscidose.

Catherine Rollet
UVSQ, Printemps (CNRS)

-
- (1) Fichou Y., Génin E., Le Maréchal C., Audrézet M.P., Scotet V., Férec C., 2008, "Estimating the age of *CFTR* mutations predominantly found in Brittany (Western France)", *Journal of Cystic Fibrosis*, 7, p. 168-173.
- (2) François Falc'hun, *Les noms de lieux celtiques*, vol. 2, Rennes, 1970, p. 158.