

MORBIDITÉ, MORTALITÉ : problèmes de mesure, facteurs d'évolution, essai de prospective.

Colloque international de Sinaia (2-6 septembre 1996)



ASSOCIATION INTERNATIONALE DES DÉMOGRAPHES DE LANGUE FRANÇAISE

AIDELF

Mortalité et morbidité : le facteur génétique

Marc DE BRAEKELEER

Université du Québec à Chicoutimi, Canada

Lorsque j'ai accepté d'organiser la séance consacrée au facteur génétique, je me rendais compte qu'il s'agissait presque d'une gageure ou d'une course d'obstacles. Il est en effet impossible de parler des facteurs génétiques impliqués dans la morbidité et la mortalité en une séance de quelques heures.

Lorsque j'ai rédigé, en collaboration avec les autres membres du comité organisateur, le texte invitant les chercheurs à nous soumettre des propositions de communication, j'espérais que les différentes facettes du 'facteur génétique' seraient couvertes. C'était peut-être faire preuve de trop d'optimisme, d'autant plus que certains sujets ne sont pas faciles et que d'autres en sont à leurs premiers balbutiements. Dans l'ensemble, nous ne sommes cependant pas très loin de nos attentes.

Nous savons depuis longtemps que le facteur génétique intervient comme déterminant facilement repérable dans les maladies héréditaires comme la mucoviscidose, la néoplasie endocrinienne multiple. Nous connaissons plus de 4000 maladies héréditaires et de nouvelles maladies sont décrites chaque mois. Certaines sont 'spécifiques' à une ou un petit nombre de familles, d'autres se rencontrent sur tous les continents. Parmi les nombreuses questions que nous nous posons, citons notamment les suivantes. Pouvons-nous quantifier le poids de la morbidité et de la mortalité par maladies héréditaires parmi la morbidité et la mortalité générales ou parmi la mortalité infantile ? Comment pouvons-nous expliquer la présence et la fréquence d'une ou de plusieurs maladies héréditaires dans une population ? Toutes les populations ont-elles le même fardeau de maladies héréditaires ? Pourquoi y a-t-il des différences entre les populations ?

Trois communications traiteront de ce sujet. Deux communications présenteront des résultats tandis que la troisième est plutôt une réflexion théorique basée sur des observations.

Terrade et collaborateurs nous parleront du syndrome de Wermer, maladie autosomique dominante se traduisant par une atteinte de certaines glandes endocrines comme les parathyroïdes, le pancréas et les surrénales. Ces chercheurs ont identifié un couple ancêtre commun à deux grandes familles vendéennes. La reconstitution de la descendance du couple ancêtre commun a permis de constater qu'il s'agissait bien d'une transmission autosomique dominante. Bien que la fréquence fût plus élevée que la fréquence attendue sur un plan théorique, ce résultat semble être dû au hasard et au petit nombre d'individus.

Le deuxième exposé par *Gaimard et collaborateurs* traitera d'une maladie autosomique récessive, la mucoviscidose. Caractérisée par un mucus trop visqueux, elle est responsable d'infections bronchiques à répétition et entraîne une insuffisance pancréatique chez la majorité des personnes qui en sont atteintes. L'étude des généalogies de 248 personnes porteuses du gène de la mucoviscidose dans la Morbihan n'a identifié qu'un petit nombre de mariages consanguins et de 'bouclages' sur des couples ancêtres communs. Par contre, on observe une concentration des lieux de naissance des ancêtres dans certains cantons. Bien que cette observation puisse être biaisée suite à l'absence de complétude des généalogies, elle pourrait aussi refléter un effet fondateur, tel qu'observé pour le syndrome de Wermer en Vendée. Les exposés de Terrade et de Gaimard nous montreront comment un

effet fondateur peut expliquer la présence et, combiné à d'autres facteurs, la fréquence d'une maladie héréditaire.

Il est deux autres facteurs qui influencent la présence et la fréquence des maladies héréditaires et génétiques : le hasard et la sélection naturelle. C'est de cela que nous parlera *Bellis*. Après nous avoir rappelé le modèle théorique caractérisant une population dans laquelle des forces sélectives entrent en jeu, il nous montrera le lien existant entre le paludisme (ou malaria) et l'anémie falciforme (ou drépanocytose). Bien que, dans sa forme homozygote, la drépanocytose soit une maladie redoutable, le gène a atteint une fréquence très élevée parce que les porteurs sont plus résistants au paludisme. Le deuxième exemple que *Bellis* a choisi est le lien probable entre la mucoviscidose et le choléra, les personnes porteuses du gène de la mucoviscidose se déshydratant moins que les autres. Cette hypothèse semble être maintenant confirmée par le modèle animal de la mucoviscidose.

La découverte récente de gènes de susceptibilité a permis de mieux connaître l'influence des facteurs génétiques dans les maladies dites multifactorielles comme le cancer, les maladies cardio-vasculaires, la maladie d'Alzheimer. Il reste cependant encore de nombreuses inconnues concernant le rôle exact et le degré d'influence des facteurs génétiques dans les maladies multifactorielles. Le problème est d'autant plus complexe que des gènes différents peuvent être impliqués dans une même maladie. Ainsi, nous connaissons deux gènes de susceptibilité au cancer du sein et il en reste d'autres à découvrir. La maladie d'Alzheimer, qui mène à la démence et à la perte d'autonomie est une maladie complexe. Les recherches ont permis d'identifier à ce jour trois gènes transmis selon le mode autosomique dominant. Elles ont aussi montré qu'il existait une association entre un allèle spécifique (*e4*) du gène de l'apolipoprotéine E et la forme tardive de la maladie. Quelque 50 % des cas de maladie d'Alzheimer sont expliqués par ces quatre loci; c'est dire qu'il reste encore un ou plusieurs gènes à identifier. Il est vraisemblable qu'une meilleure connaissance des facteurs génétiques impliqués dans les maladies multifactorielles permettra de diminuer leur morbidité et leur mortalité.

Vézina et collaborateurs nous présenteront les résultats d'une étude généalogique de la maladie d'Alzheimer dans la région du Saguenay Lac-Saint-Jean au Québec à partir de 205 cas définitifs. Les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ont été regroupées selon l'âge d'apparition des premiers symptômes en cas précoces et cas tardifs. Un deuxième regroupement a été fait en fonction des allèles de l'apolipoprotéine E. L'étude des coefficients de consanguinité et d'apparentement n'a pas mis de différence significative en évidence, si ce n'est pour les porteurs de l'allèle *e4*. Bien que préliminaires, les résultats présentés par *Vézina* suppose une grande diversité génétique de la maladie d'Alzheimer au Saguenay Lac-Saint-Jean.

On commence aussi à se rendre compte que des facteurs génétiques pourraient procurer une plus grande résistance à certaines maladies infectieuses. L'exemple le plus connu est la plus grande résistance au paludisme des porteurs du gène de la thalassémie à propos duquel *Bellis* nous entretiendra. L'observation de différences raciales et d'agrégation dans certaines familles suggère qu'une composante génétique est responsable, du moins en partie, de la susceptibilité de l'humain à un certain nombre de maladies infectieuses comme la lèpre, les leishmanioses et la tuberculose. Les études de ségrégation semblent montrer que plus d'un gène influence non seulement la sévérité mais aussi la résistance à la maladie. Il est à noter que deux gènes majeurs contrôlant la susceptibilité de la leishmaniose cutanée ont été identifiés chez la souris. Sans vouloir faire de réductionnisme, nous pouvons aussi nous demander s'il n'existe pas des gènes qui contrôlent la résistance et le degré d'atteinte aux maladies bactériennes, comme la pneumonie ou la syphilis, et aux maladies virales, comme la grippe ou le SIDA.

Les anomalies congénitales sont un groupe de conditions pathologiques qui existent à la naissance et qui sont le résultat d'un défaut héréditaire, d'un agent environnemental ou de l'interaction des deux. Certaines anomalies congénitales sont sévères, parfois même incompatibles avec la vie, elles interfèrent avec une fonction vitale telle que la digestion, la respiration, les mouvements et entraînent un handicap modéré à sévère. D'autres anomalies congénitales sont bénignes, elles passent inaperçues à l'œil non averti et n'entraînent pas de déficit.

Les anomalies congénitales peuvent être la conséquence d'anomalies chromosomiques. La perte ou la duplication d'une région entière d'un chromosome entraîne un déséquilibre génique responsable de modifications physiques et mentales. C'est le cas, par exemple, de la trisomie du chromosome 21 (syndrome de Down) ou de la délétion d'une partie du bras court du chromosome 5 (syndrome du cri-du-chat). La plupart des anomalies congénitales ne se produisent cependant pas dans un contexte d'anomalies chromosomiques.

Historiquement, les anomalies congénitales ont été attribuées à des agressions environnementales, bien que certains cas de récurrence d'une même anomalie dans une même famille aient été notés. Le rôle des infections lors de la grossesse, comme la rougeole et autres virus, dans l'étiopathologie des anomalies congénitales est très bien connu. Le rôle de l'alimentation (acide folique par exemple) a aussi été clairement démontré, de même que celui des radiations ionisantes suite aux explosions nucléaires d'Hiroshima et de Nagasaki et à l'accident de Tchernobyl.

Ce n'est que plus récemment que l'on commence à mettre en évidence le rôle de l'hérédité dans l'étiologie de certaines malformations congénitales. C'est le cas notamment de la fente labiale (encore appelé bec-de-lièvre) associée ou non à une fente palatine, des défauts de fermeture du tube neural produisant l'anencéphalie ou le spina bifida entre autres, de certaines anomalies congénitales cardiaques graves.

Côté et collaborateurs nous montreront comment les mutations démographiques influencent la fréquence des anomalies congénitales dans différentes régions du Québec. Le Québec a toujours été et reste une terre dans laquelle les migrations interrégionales ont dominé le profil démographique. Les changements se manifestent notamment par un exode de la population des 15-29 ans des régions périphériques dites 'exportatrices' vers les grands centres urbains, surtout Montréal, et leur périphérie (régions dites 'importatrices'). Ils ont pour conséquence d'entraîner une diminution du taux d'hospitalisation pour anomalies congénitales parmi les 0-5 ans dans les régions exportatrices. Cette diminution qui se traduit par une amélioration apparente de l'état de santé de la population des régions exportatrices cache en fait un phénomène très inquiétant, celui de la disparition de certaines populations.

Plusieurs chercheurs ont montré que la génétique moléculaire est un outil très utile à la compréhension de la base biologique de la longévité de l'humain. Le groupe de Schächter à Paris étudie les différences génétiques entre plus de 300 personnes centenaires et d'autres adultes de moins de 70 ans. Des études similaires sont en cours dans plusieurs pays comme la Hongrie, la Suède et les États-Unis d'Amérique.

L'approche privilégiée par les chercheurs consiste à essayer d'identifier les gènes influençant l'espérance de vie en procédant à des analyses d'association basées sur les différences des fréquences alléliques et génotypiques entre les deux groupes. L'étude de l'influence des facteurs génétiques sur la longévité commence à peine. Les chercheurs seront appelés à se poser un jour la question de savoir quelles sont les limites génétiques de la vie humaine.

L'augmentation de l'espérance de vie a été spectaculaire au cours du dernier siècle. Elle est due principalement à une meilleure alimentation et à une meilleure hygiène. Elle a cependant une conséquence, à savoir l'augmentation de maladies génétiques à un âge avancé. L'augmentation de la fréquence de la maladie d'Alzheimer en est un bon exemple. Un autre exemple nous est donné par la dystrophie oculo-pharyngée, maladie autosomique dominante dont les premiers effets se manifestent après 40 ans. On a cru pendant longtemps qu'il s'agissait d'une maladie relativement bénigne qui entraînait une ptose des paupières et de la dysphagie (difficulté d'avaler). Suite à l'augmentation de l'espérance de vie, on se rend maintenant compte que cette maladie provoque une dysphagie qui peut être très sévère et même entraîner le décès et une faiblesse musculaire telle que la marche peut être difficile, nécessitant chez certains malades le recours au fauteuil roulant.

Les analyses génétiques en cours par Schächter et ses collaborateurs font appel à 338 personnes centenaires recrutées dans toute la France. Parmi elles, 89 % sont des femmes. Bien que les garçons soient plus nombreux que les filles à la naissance, ils meurent davantage à tous les âges. Ceci est vrai non seulement dans l'espèce humaine, à l'exception de quelques rares sociétés, mais aussi dans les autres espèces animales.

Après avoir dressé la carte du monde de la mortalité par sexe, *Chesnais* nous parlera des deux écoles, l'une comportementale, l'autre biologique, qui s'affrontent lorsqu'on essaie d'expliquer la différence de longévité entre les sexes. Il nous présentera dix arguments, cinq avancés par chaque école, et nous montrera qu'il est peu probable qu'un argument puisse expliquer, à lui seul, la sous-mortalité féminine. Sans vouloir dévoiler le contenu de son exposé, retenons cependant que, sur le plan biologique, les deux grandes différences entre les hommes et les femmes sont la constitution génétique et les hormones. L'environnement ferait-il le reste ?

La mortalité infantile peut être divisée en deux selon que la cause du décès est génétique (maladies héréditaires, anomalies congénitales, anomalies chromosomiques, etc.) ou environnementale (diarrhée, infections, etc.). L'amélioration des conditions d'hygiène et une meilleure alimentation ont entraîné une diminution de la mortalité infantile due aux causes environnementales dans les pays industrialisés. Par contre, la morbidité et la mortalité infantile due aux causes génétiques n'ont pas diminué. Ainsi, les anomalies congénitales représentent à elles seules près de 50 % des cas d'hospitalisations de courte durée dans la tranche d'âge 0-5 ans en Europe occidentale et en Amérique du Nord tandis que les maladies génétiques représentent plus de 50 % des hospitalisations pédiatriques.

La situation est très différente dans les pays en voie de développement où la mortalité infantile reste très élevée, principalement à cause d'une alimentation et d'une hygiène déficientes. Les mariages consanguins peuvent aussi expliquer partiellement la surmortalité infantile dans des pays comme l'Inde, le Pakistan et de nombreux pays arabes. De nombreux chercheurs ont essayé de quantifier les effets de la consanguinité sur la mortalité infantile. Une difficulté majeure, parmi d'autres, tient à ce qu'il existe souvent des différences socio-économiques entre les mariages consanguins et les mariages non consanguins. Etant donné que le niveau socio-économique a une influence sur le taux de mortalité infantile, cet élément exerce un effet confondant sur les résultats, rendant leur interprétation difficile.

De Braekeleer nous parlera d'une approche dite 'épidémiologique' qui fait appel aux notions de risque relatif et de risque attribuable. On sait depuis longtemps que la consanguinité entraîne une surmortalité infantile. Son impact réel reste cependant très controversé. Sur un plan théorique, on montre qu'une consanguinité non nulle dans une population modifie les fréquences génotypiques, notamment en augmentant la fréquence des homozygotes récessifs. Il est généralement accepté que l'augmentation de l'homozygotie pour des gènes récessifs létaux due à la consanguinité explique l'accroissement de la

mortalité infantile parmi les enfants issus de mariages consanguins. Le risque relatif et le risque attribuable ont été calculés pour différents types de mariages consanguins à partir des données extraites de 34 articles publiés durant les quarante dernières années. Le risque relatif de mortalité infantile associé à la consanguinité est d'environ 1,1 à 1,5 avec un risque attribuable de 20 à 30 %. Dans l'ensemble, l'interdiction des mariages consanguins pourrait, dans le meilleur scénario possible et dans certaines populations seulement, diminuer la mortalité infantile de 20 %.

Les premiers essais de thérapie génique sont en cours, pour la mucoviscidose notamment. Il est certes encore trop tôt pour se prononcer sur leur succès ou leur échec. Un grand espoir est aussi affiché par les généticiens quant aux possibilités de dépister non seulement les personnes atteintes de maladies héréditaires mais aussi les personnes porteuses de gènes mutants de maladies héréditaires ou multifactorielles qui exprimeront, peut-être, la maladie. Des études pilotes sont en cours. Elles font l'objet d'intenses débats concernant leur bien-fondé et leurs conséquences pour les individus et les sociétés. Peut-on envisager de contrôler un jour le facteur génétique? Pour en savoir plus sur ce sujet bien précis, vous devrez malheureusement attendre la prochaine séance organisée par Alain Parant.

J'espère que les sept communications qui seront présentées lors de cette séance vous permettront de réaliser, certes à une échelle très fragmentaire, l'important rôle que joue le facteur génétique dans la morbidité et la mortalité.

REMERCIEMENTS

L'auteur remercie l'Agence canadienne de développement international (ACDI) et l'Association des universités et collèges du Canada (AUCC) pour leur support.