

SÉMINAIRE

**PERSPECTIVES DÉMOGRAPHIQUES,
ÉCONOMIQUES ET FINANCIÈRES
2003-2030**

INCIDENCE DE LA GÉNÉTIQUE SUR LA MORTALITÉ

**QUÉBEC
25-26 SEPTEMBRE 2003
LOUIS DALLAIRE
PROF. FAC. MÉDECINE
U de M**

PLAN DE TRAVAIL

- **MODES DE TRANSMISSION DES GÈNES**
- **LES MUTATIONS**
- **HÉTÉROGÉNÉITÉ DES MALADIES GÉNÉTIQUES**
- **MALADIES GÉNÉTIQUES ET ESPÉRANCE DE VIE**
- **TRAITEMENT DES MALADIES GÉNÉTIQUES**
- **MÉTABOLISME DES LIPIDES: FACTEUR PRÉDOMINANT DANS LA SANTÉ DES INDIVIDUS**
- **LEÇONS À TIRER DES CONNAISSANCES ACTUELLES ET PROJECTIONS À LONG TERME**

HÉTÉROGÉNÉITÉ DES MALADIES GÉNÉTIQUES

EXEMPLE: *MUCOVISCIDOSE

(FIBROSE KYSTIQUE DU PANCRÉAS)

UN TRÈS GRAND NOMBRE DE MUTATIONS DE CE GÈNE PEUVENT CAUSER CETTE MALADIE

**L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE (HF)
EST UNE MALADIE HÉRÉDITAIRE DOMINANTE**

***MUTATION DU GÈNE LDL
(LIPOPROTÉINE DE FAIBLE DENSITÉ)**

**MALADIES COURANTES ET
RISQUE DE TRANSMISSION**

- **EXEMPLE : DIABÈTE INSULINO-DÉPENDANT
(TYPE-I) 5 À 10 %**

SUSCEPTIBILITÉ

**SÉGRÉGATION DE MARQUEURS D'ADN
AVEC LE(S) GÈNE(S) D'UNE MALADIE**

ENVIRONNEMENT

**LES JAPONAIS AMÉRICAINS ONT PLUS DE :
CANCERS DU COLON OU DE L'ESTOMAC ET
PLUS DE MALADIES CORONARIENNES OU
ACCIDENTS CÉRÉBRO-VASCULAIRES**

FAMILLES À RISQUE

BÉNÉFICES RELIÉS:

- * AUX ÉPREUVES DIAGNOSTIQUES**
- *REPRODUCTION**
- *SUIVI ANNUEL**

MORTALITÉ DÉCALÉE

20% DE LA POPULATION > 65 ANS EN 2020

**UNE ANNÉE GAGNÉE DE VIE ACTIVE
IMPLIQUE 4 ANNÉES DE SANTÉ PRÉCAIRE**

BRODY AND MILES 1990

MORTALITÉ ET MODES DE VIE 1962-1990

ÂGES 45-84

14,786 INDIVIDUS SUIVIS DURANT CES ANNÉES

**ACTIVITÉS RETARDENT CAUSES DE
MORTALITÉ ET ↑ LA LONGÉVITÉ**

Paffenbarger et al 1994

JUMEAUX ET LONGÉVITÉ

**L'ENVIRONNEMENT EST PLUS IMPORTANT
QUE LA GÉMELLITÉ dans l'ÉVALUATION DE LA
LONGÉVITÉ**

KING ET AL(2002)

ÉVALUATION GÉNÉTIQUE

- **MALADIES GÉNÉTIQUES D'APPARITION TARDIVE**
 - **PROBLÈMES SOCIAUX**
 - **NATURE DES MALADIES**
 - **ACCESSIBILITÉ**
 - **TRAITEMENT / SUIVI**
 - **COÛT DU TRAITEMENT**

PATHOLOGIES SECONDAIRES

**LE TRAITEMENT EFFICACE D'UNE
MALADIE N'EXCLUT PAS L'APPARITION
D'UN CANCER À UNE DATE ULTÉRIEURE**

HIRSCH 2002

LONGÉVITÉ

- **APPROX. 15 % DE LA POPULATION EN 1990 AURAIT PLUS DE 65 ANS**
- **LONGÉVITÉ ATTENDUE 75 ANS**
- **AUGMENTATION ?**
 - * **< 12 ANS SUITE À :**
 - * **ATTEINTE MULTISYSTÉMIQUE**
 - * **ENVIRONNEMENT**
- **Pushparaj et al 1983**

OBÉSITÉ 65 ANS ET PLUS

- **INACTIVITÉ**
- **MÉTABOLISME DIMINUÉ**
- **NUTRITION MODIFIÉE**
 - **RISQUE**
- **HANDICAP**
- **MALADIE**
- **MORTALITÉ**

INELMEN et al 2003

MALADIES D'APPARITION TARDIVE

- **SYNDROMES** (*REINS POLYKYSTIQUES*)
- **MALADIES MÉTABOLIQUES** (*HYPERAMMONIÉMIE*)
- **CANCERS** (*POLYPOSE INTESTINALE*)
- **NEUROLOGIQUES** : *ALZHEIMER*
- **SQUELETTIQUES**: *SPONDYLOSE ANKYLOSANTE*

ATHÉROSCLÉROSE

MALADIE CORONARIENNE
MALADIE CÉRÉBRO-VASCULAIRE
MALADIE ARTÉRIELLE PÉRIPHÉRIQUE

CANCERS HÉRÉDITAIRES DU SEIN ET DE L'OVAIRE

SPORADIQUES.....90%

HÉRÉDITAIRES...5-10%

PROTOCOLES

- **THÉRAPIE PAR BLOCAGE DE LA CHAÎNE
MÉTABOLIQUE**
- **THÉRAPIE GÉNIQUE**
- **THÉRAPIE DE REMPLACEMENT**
 - **ENZYME**
 - **ORGANE**

MALADIES COURANTES (US) PAR ORDRE D'IMPORTANCE

CARDIO-VASC (1)
ARTHRITE (2)
DIABÈTE (3)
CANCER (4)
ALZHEIMER (5)
OSTÉOPOROSE (6)
SCLÉROSE/PLAQUES (7)
SCHIZOPHRÉNIE (8)

INCIDENCE DES MALADIES COURANTES AU CANADA EN MILLIONS DE POPULATION

Alzheimer 0.4;
Arthrite 5.0;
Cancer 1.0;
Cardio-vasculaire 6.0;
Diabète 2.0;
Schizophrénie 0.2
Sclérose en plaques 0.04;
Ostéoporose 0.1;

MALADIES ET VIEILLISSEMENT-I

**ALZHEIMER
DÉMENCE
DÉPRESSION
PARKINSON
NEUROPATHIES**

VIEILLISSEMENT-II

**ATHÉROSCLÉROSE
CANCER
DIABÈTE TYPE 2
INSUFFISANCE CARDIAQUE
MALADIE PULMONAIRE**

INCIDENCE DES DYSLIPIDÉMIES

- **QUÉBÉCOIS:** 1/270
- **QUÉBÉCOIS: CERTAINES RÉGIONS** 1/80
- **POPULATION NORD AMÉRICAINE:** 1/500

RISQUE DE DÉVELOPPER UNE HYPERCHOLESTÉROLÉMIE CHEZ LES INDIVIDUS HÉTÉROZYGOTES OU PORTEURS D 'UNE MUTATION

- 20 % 40 ANS
- 45 % 50 ANS
- 75 % 60 ANS

RISQUE D'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE CHEZ LA FEMME HÉTÉROZYGOTE (PORTEUSE D'UNE MUTATION)

- 25 % À 50 ANS
- 50% À 60 ANS

PLUSIEURS GÈNES ET AUTRES FACTEURS MODIFIENT LE HDL* CHOLESTÉROL

- OBÉSITÉ
- ALCOOL
- EXERCICE
- TABAC
- * *LIPOPROTÉINE DE HAUTE DENSITÉ*

173 ENFANTS HF
TRAITÉS PENDANT 48 SEMAINES
de JONGH et al 2002

LDL-CHOLEST. ↓ 41%
CHOLESTEROL ↓ 31%
TRIGLYCERIDES ↓ 9%
HDL-CHOLEST. ↑ 3%

21 MILLIONS D'ANNÉES D'INCAPACITÉ
SAUVÉES AVEC LES TRAITEMENTS
COLLECTIFS DANS LE MONDE *

**MURRAY 2003*

ÉTUDE de COÛT DU TRAITEMENT

Marang-van de Mheen et al 2002

**COÛT DU DÉPISTAGE PLUS BAS QUE
LE COÛT DU TRAITEMENT CHEZ 2229
SUJETS HYPERCHOLESTÉROLÉMIQUES**

CONCLUSION-1 (TRAITEMENT)

**LA PRISE EN CHARGE D ' ENFANTS ISSUS
DE FAMILLES À RISQUE JOUE UN RÔLE
CAPITAL EN PRÉVENTION
AUGMENTATION SIGNIFICATIVE MAIS
NON CHIFFRÉE DE LA SURVIE DE
PATIENTS SOUFFRANT DE DYSLIPIDÉMIE**

CONCLUSION-II (TRAITEMENT)

- **LE RÉSULTAT DES ÉTUDES EN COURS SUR LES RESTRICTIONS ALIMENTAIRES CHEZ LES ENFANTS DE FAMILLES SOUFFRANT D'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE NE SERA CONNU QUE DANS QUELQUES ANNÉES.**

MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES

- **SUR UNE PÉRIODE DE 10 ANS
12 % DES MALADES ONT LES MÊMES
MANIFESTATIONS
31% DES MALADES SONT NON AMÉLIORÉS EN
1993 COMPARATIVEMENT À 48% EN 1983
40 %MALADES AMÉLIORÉS EN
1983 VERSUS 50% EN 1993
Treacy et al 1995**

MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES

- **LE TRAITEMENT N'EST PAS ENCORE OPTIMUM MALGRÉ:**
 - ***TRANSPLANTATIONS**
 - ***PHARMACOTHÉRAPIE**
 - ***SUPPORT CLINIQUE**

RECHERCHES-1

- **CHEZ LES MAMMIFÈRES LES GÈNES QUI RÉDUISENT LA LONGÉVITÉ AGISSENT SUR LES MALADIES**
- **LA DROSOPHILE ET LES PETITS RONGEURS ONT DES COMPORTEMENTS SEMBLABLES À L'HUMAIN POUR LA LONGÉVITÉ**

RECHERCHES-2

- **LA PÉNÉTRANCE DE CERTAINS GÈNES INFLUENCE LA LONGÉVITÉ CHEZ LES RONGEURS ET L'HUMAIN**
- **CERTAINS GÈNES PROCURENT À LA SOURIS UNE RÉSISTANCE AUX DIÈTES SUSCEPTIBLES DE MODIFIER LE MÉTABOLISME DES LIPIDES**

RECHERCHES-3

- **IL N'Y A PAS D'ÉVIDENCE QU'UN OU DES GÈNES CONTRÔLENT DE FAÇON SPÉCIFIQUE LA DURÉE DE LA VIE ADULTE**

LEÇONS À TIRER DES CONNAISSANCES ACTUELLES

- IL N'Y A PAS DE CURE DÉFINITIVE DES MALADIES GÉNÉTIQUES
- L'ENVIRONNEMENT ET LE GÉNOME ONT UNE INFLUENCE DIRECTE SUR LA LONGÉVITÉ

ÉPILOGUE (1)

Y-a-t-il une limite à l'amélioration de l'espérance de vie ?

- Depuis le siècle dernier, le développement spectaculaire de la médecine a favorisé la probabilité de survie. Les progrès en anesthésie et chirurgie, la prévention des maladies infectieuses, (*vaccination*) l'imagerie médicale (*rayons x, tomodensitométrie, échographie, résonance magnétique*), les soins obstétricaux, et du nouveau-né, le dépistage des maladies métaboliques, la greffe de tissus et organes, sans oublier la découverte des antibiotiques, sont à l'origine des modifications observées dans l'accroissement de l'espérance de vie.

ÉPILOGUE (2)

- Dans une transplantation (*si il n'y a pas de rejet*), le nouvel organe (*coeur, rein, foie*) conserve ses propriétés à moins d'être touché par l'environnement (*alcoolisme, hypercholestérolémie, tabagisme ou toute maladie grave dont pourrait souffrir le patient*).
- Des cellules de la peau mises en culture se multiplient pour finalement donner une grande quantité de tissus : c'est une des techniques utilisées pour soigner les grands brûlés. Mais il y a une limite à la croissance cellulaire en laboratoire et éventuellement les cellules cessent de se diviser: un phénomène irréversible responsable du vieillissement.

ÉPILOGUE (3)

- En deux mots l'espérance de vie a augmenté de 10 ans ou plus au cours des dernières années grâce aux nouvelles technologies mais on ne peut en déduire que ce dépassement de la survie va se perpétuer et à quel rythme. Les nouvelles technologies seront elles accessibles à toute la population ce qui soulève des problèmes éthiques très sérieux aux équipes de soins qui auront à choisir bien souvent entre l'instauration de thérapies nouvelles et très coûteuses et le maintien des soins quotidiens requis pour l'ensemble de la population .

ÉPILOGUE (4)

- On retrouve aux 2 extrémités de la courbe des individus qui, de par leur bagage génétique, affichent des signes de vieillissement précoce et meurent prématurément. À l'autre extrême certaines familles ont une constitution génétique qui favorise une bonne santé et une moyenne d'âge au décès nettement supérieure à la population en général, parfois on parle même de familles centenaires.

ÉPILOGUE (5)

- On a tous un certain nombre de changements ou mutations dans nos gènes qui agissent directement sur le développement et le métabolisme. L'approche moléculaire ou l'étude des gènes (ADN) sur la viabilité ou la longévité nous rappelle que les projections à long terme, basées sur les effets bénéfiques des thérapies nouvelles, n'ont qu'une valeur prédictive restreinte.
- La recette parfaite de longévité, en génétique, n'est donc pas encore trouvée.

RÉFÉRENCES (1)

- Brody JA, Miles TP. Mortality postponed and the unmasking of age-dependent non-fatal conditions. *Aging (Milano)*. 1990 Sep;2(3):283-9.
- Ershler WB, Longo DL. The biology of aging: the current research agenda. *Cancer*, 1997, 80: 1284-93.
- Finch, C.E. Longevity, Senescence and the Genome, University Chicago Press 1991.
- Inelmen EM, Sergi G, Coin A, Miotto F, Perruza, Enzi G. Can obesity be a risk factor in elderly people? *Obes Rev*. 2003 Aug;4(3):147-55.
- King, R.A, Rotter, J.L., Motulsky, A.G. The genetic basis of common diseases, Oxford University Press, 2002.

RÉFÉRENCES (2)

- Paffenbarger RS Jr, Kampert JB, Lee IM, Hyde RT, Leung RW, Wing AL. Changes in physical activity and other lifeway patterns influencing longevity. *Med Sci Sports Exerc*. 1994 Jul;26(7):857-65.
- Pushparai N, O'Toole K, Hyland M, King DW. Diseases associated with aging. *Compr Ther*. 1983 Jul;9(7):7-16.
- Robert, L, Labat-Robert J. The mechanisms of aging: from genetic to epigenetic (en français). *Presse Med*. 2003 32: 605-614.
- Spillman, BC., Lubitz, J. The effect of longevity on spending for acute and long-term care. *N Engl J Med*. 2000, 342: 1409-15
- Treacy, E. Childs B, Scriver CR. Response to treatment of hereditary metabolic diseases: 1993 survey and 10- year comparison. *Am J Hum Genet*. 1995, 56: 359-67.