

## **ALLONGEMENT DE LA VIE ET CONTRIBUTION ACCRUE DES DÉCÈS D'ORIGINE GÉNÉTIQUE**

*Gil BELIS, Alain PARANT\**

Allongement de la vie et contribution accrue des décès d'origine génétique  
Dans les pays économiquement les plus développés de la planète, l'orientation à la hausse des courbes de survie humaine est un phénomène ancien, apparu parfois dès la fin du XVIIIème siècle. Dans ces pays, la durée de vie moyenne s'allonge encore de plus de 100 jours par an. Les nouveaux-nés trouvent pourtant dans leur berceau environ 75 ans à vivre s'ils sont de sexe masculin, plus de 80 ans s'il s'agit de filles; et, respectivement, plus de 80 et 90% d'entre eux peuvent espérer fêter leur soixantième anniversaire.

Cette heureuse conséquence de la lutte contre l'insalubrité, de l'éducation et de la scolarisation des populations, de l'amélioration des conditions de travail, de la forte progression du niveau de vie, et, plus accessoirement, de la quantité et de la qualité accrue des soins médicaux, fait aujourd'hui problème.

Dans des économies affectées par une crise durable et dont les systèmes de protection sociale connaissent déjà de graves difficultés, toute prolongation future de la vie induira obligatoirement, toutes choses égales par ailleurs, un besoin de financement supplémentaire, au titre des pensions (plus de personnes survivant jusqu'à l'âge de la retraite et vivant une retraite plus longue) ou des dépenses médico-sociales (financement de la dépendance plus massive du grand âge).

La question se pose également du sens et des conditions de vie des années en plus, conquises de haute lutte sur la mort.

La présente communication s'insère doublement dans cette problématique: l'allongement futur de la durée de la vie ira de pair avec un développement de maladies génétiques à latence longue, voire avec l'apparition de nouvelles pathologies de ce type, qui, pour la plupart, seront très invalidantes, nécessiteront des prises en charge longues et coûteuses, et obligeront à des réflexions et à des débats éthiques délicats.

### **La mortalité: un calendrier de plus en plus tardif**

---

\* INED, Paris.

Dans un pays comme la France - qui sert d'exemple ici et pour lequel ont été menés tous les calculs présentés - les avancées contre la mort, variables selon les périodes, ont bénéficié à tous les âges, mais de façon très inégale. Longtemps limité aux premiers stades de la vie, le déclin des risques de décéder n'a guère été observé, aux âges adultes, avant le début du XX<sup>ème</sup> siècle. Dans la dernière partie de la vie, il s'est amorcé encore plus tardivement: un peu avant la Seconde Guerre mondiale pour les femmes, après celle-ci pour les hommes.

Aujourd'hui, la mortalité aux jeunes âges est proche de l'incompressibilité et les gisements de survie se situent essentiellement dans les âges élevés. C'est ce qui explique la contribution désormais majoritaire de ces derniers à l'allongement de la durée de vie moyenne (ou espérance de vie à la naissance).

De 1952 à 1962, 6,6% et 23,1% seulement des 2,58 et 3,55 années gagnées sur la mort, respectivement par les hommes et par les femmes, l'ont été au-delà de 60 ans; de 1982 à 1992, ces mêmes proportions ont atteint 56,1% et 69,5% (tableau 1).

Tableau 1.

**Contribution (en années) de quelques âges ou groupes d'âges aux variations de l'espérance de vie à la naissance. France, 1950-1990.**

	Tous âges	0 an	1-14 ans	15-29 ans	30-59 ans	60-74 ans	75 ans +
<b>Hommes</b>							
1952-1962	+2,58	+1,41	+0,40	+0,14	+0,46	+0,08	+0,09
1962-1972	+1,54	+0,78	+0,11	-0,19	+0,30	+0,27	+0,27
1972-1982	+2,23	+0,50	+0,14	+0,09	+0,46	+0,78	+0,26
1982-1992	+2,46	+0,20	+0,13	+0,16	+0,59	+0,73	+0,65
<b>Femmes</b>							
1952-1962	+3,55	+1,23	+0,39	+0,26	+0,85	+0,60	+0,22
1962-1972	+2,46	+0,67	+0,12	-0,01	+0,34	+0,61	+0,73
1972-1982	+2,66	+0,45	+0,11	+0,09	+0,56	+0,79	+0,66
1982-1992	+2,49	+0,19	+0,11	+0,09	+0,37	+0,64	+1,09

*Source: INED, XXIV<sup>e</sup> Rapport sur la situation démographique de la France*

Parallèlement, la contribution des maladies infectieuses et des maladies de l'appareil respiratoire, primordiales au lendemain de la Seconde Guerre mondiale, est devenue beaucoup plus faible que celle des maladies cardiovasculaires et cérébro-vasculaires. Au total, et respectivement pour les hommes et pour les femmes, ces dernières ont expliqué 45,4% et 50,2% de l'allongement de la durée de vie moyenne constaté de 1982 à 1991 (tableau 2).

Tableau 2.

**Contribution (en années) de quelques grands groupes de causes aux variations de l'espérance de vie à la naissance. France, 1950-1990**

	Toutes causes	dont:					
		Infections	Maladies appareil respiratoire	Maladies cardio-vasculaires	Maladies cérébro-vasculaires	Morts violentes	Cancer
<b>Hommes</b>							
1952-1962	+2,58	+1,09	+0,75	+0,32	+0,14	-0,20	-0,23
1962-1972	+1,54	+0,40	+0,38	+0,35	+0,22	-0,31	-0,19
1972-1982	+2,23	+0,15	+0,37	+0,40	+0,41	+0,33	-0,15
1982-1991	+2,18	-0,19	+0,19	+0,62	+0,37	+0,44	+0,18
<b>Femmes</b>							
1952-1962	+3,55	+0,93	+0,74	+0,70	+0,29	-0,12	+0,19
1962-1972	+2,46	+0,22	+0,55	+0,64	+0,34	-0,21	+0,25
1972-1982	+2,66	+0,12	+0,36	+0,60	+0,51	+0,18	+0,25
1982-1991	+2,25	+0,02	+0,13	+0,60	+0,53	+0,26	+0,20

*Source: INED, XXIV<sup>e</sup> Rapport sur la situation démographique de la France.*

Dans ces dernières projections de population, l'Institut national de la statistique et des études économiques (Inse, 1995), fait le pari que la double avancée contre la maladie et la mort va se poursuivre au même rythme que sur la période 1970-1990 et qu'en 2050, l'espérance de vie à la naissance des hommes atteindra 82,2 ans et celle des femmes 90,4 ans.

Dans ce contexte, près de 91% des hommes et 98% des femmes pourraient fêter leurs 60 ans (10% et 6% de plus qu'en 1990) et ils auraient encore à vivre 26,2 ans et 31,6 ans, respectivement (38% et 30% de plus qu'en 1990) (tableau 3). Au-delà, les progrès anticipés tendent à être d'autant plus importants que les âges considérés sont plus élevés.

Tableau 3.  
**Evolution du nombre de survivants et de l'espérance de vie à certains âges  
 (base 100 en 1990). France, 1950-2050**

	Survivants (pour 100000 nés vivants) à:					Espérance de vie (en années) à:				
	0 an	20 ans	60 ans	75 ans	85 ans	0 an	20 ans	60 ans	75 ans	85 ans
<b>Hommes</b>										
1950	100	94	85	66	39	87	90	81	74	75
1960	100	97	91	73	48	92	93	83	78	76
1970	100	98	94	77	57	94	94	85	83	86
1980	100	99	96	86	70	96	96	91	88	92
	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1990	100000	98329	82195	54524	23612	72,75	53,87	19,02	9,39	4,89
2000	100	100	102	110	122	102	103	107	107	107
2010	100	101	104	119	146	105	106	114	115	114
2020	100	100	106	127	169	107	109	120	123	121
2030	100	101	108	134	193	109	111	126	131	128
2040	100	101	109	140	215	111	114	132	138	135
	100	101	110	146	236	113	116	138	145	143
2050	100000	99520	90562	79533	55653	82,23	62,60	26,17	13,65	6,97
<b>Femmes</b>										
1950	100	95	86	67	39	85	87	76	70	73
1960	100	98	93	78	51	91	91	81	74	75
1970	100	99	95	84	64	94	93	86	82	84
1980	100	100	98	93	80	97	96	92	89	89
	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1990	100000	98915	92245	77631	47455	80,93	61,77	24,19	12,02	6,03
2000	100	100	101	106	116	102	103	106	108	108
2010	100	100	103	110	131	105	106	112	117	117
2020	100	101	104	114	144	107	108	117	124	125
2030	100	101	105	117	155	109	111	122	132	133
2040	100	101	105	120	165	110	111	126	138	141
	100	101	106	121	173	112	114	130	144	149
2050	100000	99676	97662	94268	82123	90,37	70,65	31,55	17,36	8,97
<i>Source: Insee (1995).</i>										

La longévité humaine excédant de 40 ans pour les femmes et de 50 ans pour les hommes l'actuel âge moyen au décès, les progrès envisagés par l'Insee sont théoriquement possibles. Les recherches sur les mortalités limites fondaient même l'Insee à bâtir une hypothèse encore plus optimiste.

Cela étant, les progrès pourraient être significativement moins rapides, et, également, moins linéaires si:

- la pauvreté-précarité, qui rejaillit sur l'état de santé des personnes, concernait régulièrement une fraction importante de la population;
- la croissance économique restait trop longtemps en-deçà de celle des dépenses de santé (+4% à 5% l'an, en volume, actuellement) et contraignait à prendre de vigoureuses et rigoureuses mesures de rationnement;
- certains comportements (tabagisme, prises de médicaments psychotropes ou de drogues, refus de rapports sexuels protégés, pratiques de sports dangereux ...) devaient persister ou se développer;
- apparaissaient, en relation avec des changements profonds des modes de vie, de nouveaux risques: par exemple, de radiations non ionisantes favorisées par le développement des nouvelles technologies de la communication;
- la croyance, forte, dans les vertus du progrès médical conduisait à trop privilégier le curatif au détriment du préventif, et à ne plus suffisamment céder au principe de précaution, lequel devrait inciter à davantage anticiper, par exemple, les effets combinés de substances toxiques "en trace";
- les virologues, les biologistes et les généticiens devaient se heurter trop longtemps à certains obstacles, actuels ou réémergents; l'allongement de la vie coïncidant, de plus, avec l'apparition de nouvelles pathologies, jusqu'ici simplement latentes pour cause de décès majoritairement encore trop précoces;
- la croissance démographique mondiale et un rapide nivellement par le haut des niveaux de vie nationaux entraînaient une forte modification du climat un accroissement important de la pollution de l'air dans les grandes métropoles, de graves problèmes d'alimentation en eau et en ressources communes;

### **La revanche des gènes**

Lorsque l'on évoque les maladies dues aux mutations d'un gène, il convient de distinguer:

- les maladies récessives. Celles-ci se caractérisent, pour un individu donné, par la présence d'une mutation transmise à la fois par le père et la mère; on est donc en présence de deux chromosomes analogues (on exclut, ici, les maladies liées au chromosome X) portant l'anomalie génétique; le sujet atteint a un génotype homozygote;
- les maladies dominantes. Dans la plupart des cas, l'individu malade n'a reçu la mutation que d'un de ses deux parents seulement; la présence de l'anomalie génétique sur un seul des deux chromosomes homologues est la caractéristique d'un génotype hétérozygote.

Ces distinctions permettent de mieux comprendre la variabilité de l'expression des maladies génétiques: celles qui sont récessives s'expriment

généralement très tôt dans l'enfance et s'accompagnent d'une faible espérance de vie; celles qui sont dominantes peuvent, cliniquement, s'exprimer à des âges plus tardifs ou apparaître à des âges très variables.

On s'appuiera ainsi sur la notion de pénétrance (probabilité d'exprimer cliniquement une maladie lorsque l'on est porteur à l'état hétérozygote d'une mutation dominante) pour estimer, dans un contexte d'élévation de l'âge moyen au décès, l'accroissement des effectifs d'individus atteints de maladies génétiques.

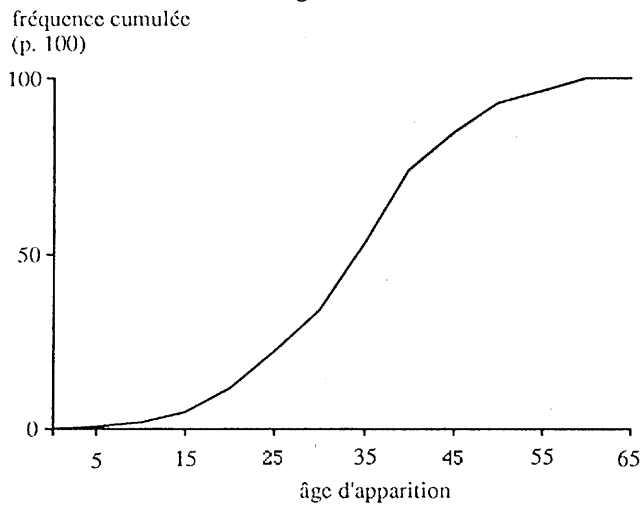
### **L'exemple de la Chorée de Huntington**

*Le modèle de la maladie.* Cette pathologie a été décrite pour la première fois en 1872, aux Etats-Unis, par le médecin George Huntington.

Cette description, somme toute récente, tient à deux aspects: il s'agit, d'une part, d'une maladie dont la fréquence du gène est rare (le gène responsable a été localisé en 1983 sur le chromosome 4); d'autre part, la symptomatologie clinique n'est évidente qu'aux âges élevés. En effet, les porteurs de la mutation vont connaître une très longue période de latence et une partie d'entre eux (50% environ) ne manifesteront les premiers signes de la maladie qu'aux alentours de 35-40 ans. Ce n'est qu'à l'âge de 60 ans environ que la totalité des porteurs présenteront la maladie (pénétrance égale à l'unité): mouvements anormaux (chorée), perte progressive des fonctions intellectuelles et mnésiques (démence) (figure 1, d'après Conneally et al., 1984).

On notera également que les processus physiopathologiques impliqués dans cette maladie sont inconnus et qu'aucun traitement n'est actuellement disponible (Thompson et al., 1995).

Figure 1.

**Fréquence d'apparition, selon l'âge, de la maladie de Huntington**

Quelle relation peut-on établir entre cette maladie génétique à apparition tardive et le calendrier de la mortalité d'une population, celle de la France, par exemple?

On désigne par  $A_1$  le gène non muté et par  $A_2$  la mutation responsable de la maladie de Huntington. Dans la population, la fréquence du gène  $A_1$  sera notée  $pA_1$  et celle de la mutation  $A_2$ ,  $qA_2$ , avec  $p + q = 1$ .

La fréquence des génotypes  $A_1A_1$ ,  $A_2A_2$  (les homozygotes),  $A_1A_2$  (les hétérozygotes) suit une loi binomiale:  $p^2A_1A_1 + 2pqA_1A_2 + q^2A_2A_2 = 1$ .

Bien qu'étant très variable selon les populations, la fréquence  $qA_2$  a été estimée, à partir de cas déclarés, à  $2,5 \times 10^{-5}$  (Reed et al., 1959). Avec cette fréquence très faible,  $pA_1 = 1 - qA_2$  est proche de 1. Comme les génotypes homozygotes  $A_2A_2$  ne sont pas viables (il s'exerce en effet contre eux une sélection maximale), la fréquence de la maladie de Huntington, en l'absence de néomutations, est égale à:  $2qA_1A_2 = 5 \times 10^{-5}$ , approximativement.

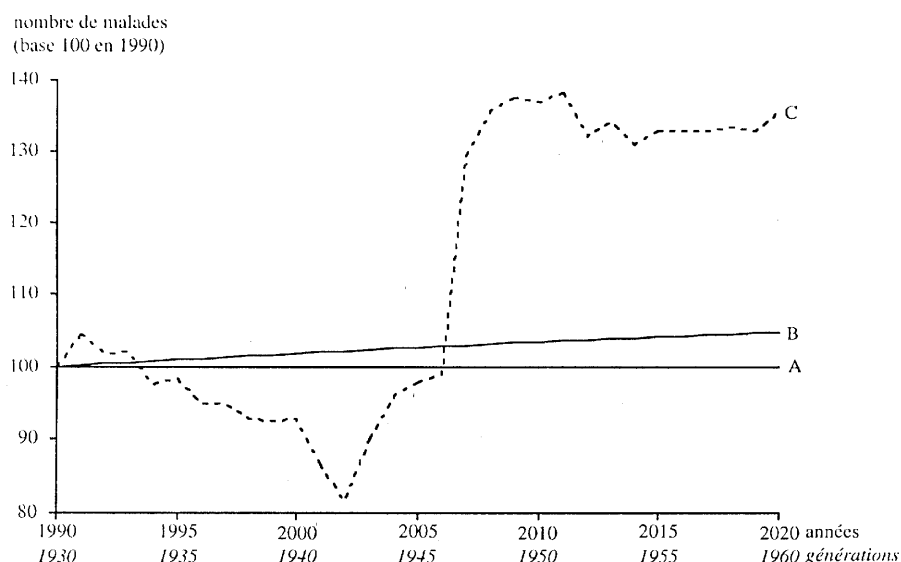
Appliquer cette valeur à des effectifs de générations successives (figure 2) revient à supposer que les fréquences  $pA_1$  et  $qA_2$  estimées une année donnée se retrouvent dans ces générations et demeurent constantes dans le temps. En l'absence de consanguinité et lorsque les effectifs étudiés sont importants, cette hypothèse est supposée vérifiée.

Dans les calculs, la fréquence  $2qA_1A_2$  a été appliquée à des effectifs (extraits de tables de mortalité ou de projections) atteignant leur soixantième anniversaire, âge auquel la pénétrance est de 1. L'hypothèse a donc été faite que les individus développant la maladie avant 60 ans survivent tous jusqu'à cet âge. Cette seconde hypothèse paraît forte; quelques observations semblent indiquer que les individus atteints très jeunes ont une espérance de vie de l'ordre d'une dizaine d'années.

Par rapport à une situation de référence (figure 2, droite A), dans laquelle la probabilité de survie jusqu'à 60 ans demeurerait constamment égale à sa valeur de 1990, la courbe B indique quel serait, jusqu'en 2020, le surplus de néosexagénaires des tables de mortalité (celles spécialement élaborées par l'Insee) atteints de la maladie de Huntington. Comme on peut le constater, le supplément de malades induit par le seul effet de l'allongement du calendrier de la mortalité atteindrait 5% en trente ans.

Figure 2.

**Population de 60 ans atteinte de la maladie de Huntington. Evolution de 1990 à 2020 (base 100 en 1990)**



La courbe C résulte de l'application de la fréquence  $2qA_1A_2$ , non plus à des effectifs de survivants de tables de mortalité à 60 ans, mais à ceux de projections de population. La courbe intègre donc, outre les effets de la baisse future de la mortalité par âge, ceux liés aux évolutions démographiques passées. Ainsi, la diminution du nombre de cas jusqu'en



2002 est-elle, en grande partie, la conséquence de l'arrivée à la soixantaine des générations peu fournies nées durant les années 30; la forte augmentation du nombre de personnes atteintes à partir de 2005 résultant pour sa part de l'arrivée à la soixantaine des premières générations du *baby-boom*.

Sur la période considérée, on passerait ainsi de 100 cas en 1990 à près de 140 cas en 2020.

*Discussion.* A la faveur de l'allongement des durées de vie, les maladies génétiques à longues périodes de latence clinique sont en mesure d'apparaître et ceci conduit à évoquer les points suivants:

- aux âges élevés, la morbidité comprendra à l'avenir un nombre croissant de maladies à caractère endogène (on entend par ce terme les maladies dues à des mutations géniques). Sur le modèle de la maladie de Huntington il existe d'autres pathologies, comme les cancers ou la forme héréditaire de la maladie d'Alzheimer (pénétrance quasi complète à 60 ans) dont la mutation responsable a été localisée sur le chromosome 14. On peut également imaginer qu'avec l'augmentation de l'espérance de vie, un "réservoir" de maladies endogènes non encore décelées est en mesure de s'exprimer. Imaginons une maladie génétique ayant une pénétrance de 1 à un âge très tardif, 85 ans par exemple. Dans ce cas, avec une fréquence équivalente à celle de la maladie de Huntington, la seule augmentation des probabilités de survie ferait passer le nombre de personnes atteintes (données à comparer avec la courbe B de la figure 2) de 100 en 1990 à un peu plus de 150 en 2020. La prise en compte des variations d'effectifs ferait passer le nombre de cas (données à comparer avec la courbe C) de 100 en 1990 à 180 en 2020;
- ces pathologies ont pour caractéristique, entre autres, de ne pouvoir bénéficier que de traitements symptomatiques; le facteur causal, le défaut génétique, subsistant durant toute la vie du malade. Cependant, dans quelques rares cas, et en l'absence de toute autre solution thérapeutique, la thérapie génique peut être envisagée;
- ces maladies ont un tableau clinique souvent très spectaculaire. Ainsi, les maladies de Huntington et d'Alzheimer sont des pathologies neurologiques dégénératives, fortement invalidantes, qui réduisent considérablement l'autonomie des sujets atteints, voire la rendent nulle. Les prises en charge sont indispensables; et elles doivent être adaptées. On imagine mal qu'elles puissent incomber aux seules familles;
- la manifestation des troubles étant tardive, les hétérozygotes transmettront à leur descendance les gènes mutés (cette probabilité de transmission par tout hétérozygote est de 0,5 à chaque naissance), en ignorant, durant leur période de reproduction, qu'ils sont potentiellement malades.

C'est en particulier ce facteur qui contribue au maintien, dans les populations, des maladies génétiques dominantes lorsque les néomutations sont très rares. Dans le cas des maladies à pronostic très défavorable et dont les mutations peuvent maintenant être localisées grâce aux techniques d'intervention sur l'ADN (c'est le cas des maladies de Huntington et d'Alzheimer), le dépistage des hétérozygotes, sur la base d'antécédents familiaux, pourrait conduire ces individus à limiter volontairement leur fécondité. Pour qu'il en aille ainsi, d'importants problèmes éthiques devront toutefois être résolus; liés, notamment, à l'identification des "familles à risque".

### Références bibliographiques

- CONNELLY, P.M., M.R. WALLACE, J.F. GUSELLA et N.S. WEXLER (1984). "Huntington disease: estimation of heterozygote status using linked genetic markers", *Genetic Epidemiology*, 1, 81-88.
- DINH, Q.-C. (1995). *Projection de population totale pour la France métropolitaine. Base RP 90. Horizons 1990-2050*, (Paris: Insee).
- Ministère chargé de l'intégration et de la lutte contre l'exclusion, Ministère de la solidarité entre les générations. (1995). *XXIV<sup>e</sup> Rapport sur la situation démographique de la France*, (Paris: Ined).
- REED, T.E. et J.V. NEEL (1959). "Huntington's Chorea in Michigan", *American Journal of Human Genetics*, 11, 107-136.
- THOMPSON, M.W., R.R. McINNESS et H.F. WILLARD (1995). *Génétique médicale*, (Paris: Flammarion), 495 p.

*Gil Bellis, Alain Parant*

#### Allongement de la vie et contribution accrue des décès d'origine génétique

##### Résumé

Dans cet article sont examinées les conséquences du vieillissement humain sur la fréquence d'apparition des maladies génétiques.

En s'appuyant, d'une part, sur les données et projections démographiques établies pour la France, et, d'autre part, sur une maladie génétique à apparition tardive - la maladie de Huntington - on essaie d'évaluer l'augmentation du nombre de malades jusqu'en 2020. Compte tenu de la fréquence du gène responsable de cette pathologie, l'allongement du calendrier de la mortalité induira une augmentation significative du nombre de personnes atteintes. *A fortiori* dans le contexte d'arrivée des générations nombreuses du *Bébé-boum* dans les âges de la vieillesse.

Le vieillissement contribue à l'apparition de maladies à caractère endogène qui ont souvent la particularité d'être fortement invalidantes.

**Mots clés:** *mortalité, l'espérance de vie, maladies génétiques, la maladie de Huntington*

**Gil Bellis, Alain Parant**

**Produženje trajanja života i doprinos porastu smrti genetskog porekla**

*R e z i m e*

Cilj rada je da se izuče posledice ljudskog starenja na učestalost bolesti genetskog porekla.

Na primeru Huntington bolesti ocenjuje se očekivano povećanje broja obolelih u Francuskoj do 2020. godine, na osnovu podataka i demografskih projekcija. Zbog učestalosti gena odgovornog za posebnu patologiju ovog oboljenja, očekuje se da će broj obolelih rasti uporedo sa poboljšanjem zdravlja i porastom starog stanovništva.

Proces starenja stanovništva je izgleda odgovoran za pojavljivanje endogenih bolesti, koje često dovode do invalidnosti.

**Ključne reči:** *mortalitet, očekivano trajanje života, genetske bolesti, Huntington-ova bolest*

**Gil Bellis, Alain Parant**

**Extension of Life Expectancy and Contribution to the Increase of Death of Genetic Origin**

*S u m m a r y*

The purpose of this paper is to investigate the consequences of the human ageing on the frequency of genetic diseases.

Taking the exemple of the Huntington disease, we try to evaluate the expected increase in the number of persons affected in France, until the year 2020, based on demographic data and population projections. Because of the frequency of the gene responsible of this particular pathology, the number of cases is expected to raise according to increase in health expectancy and the future growth of aged population.

Population ageing seems responsible of the appearance of endogenous diseases which are often provoking invalidity.

**Key words:** *mortality, life expectancy, genetic diseases, Huntington disease*



