

# LE DÉPISTAGE DES PORTEUSES DE FIBROSE KYSTIQUE DURANT LA GROSSESSE AU CANADA

## AUTEUR PRINCIPAL

R. Douglas Wilson, MD, FRCSC, Philadelphie (Penn.)

## COMITÉ DE GÉNÉTIQUE

R. Douglas Wilson, MD, FRCSC (président), Philadelphie (Penn.)

Gregory Davies, MD, FRCSC, Kingston (Ont.)

Valérie Désilets, MD, FRCSC, Montréal (Qc)

Gregory J. Reid, MD, FRCSC, Winnipeg (Man.)

Dorothy Shaw, MB, ChB, FRCSC, Vancouver (C.-B.)

Anne Summers, MD, FRCSC, Toronto (Ont.)

Philip Wyatt, MD, PhD, Toronto (Ont.)

David Young, MD, FRCSC, Halifax (N.-É.)

## COMITÉ DE MÉDECINE FŒTO-MATERNELLE

Joan Crane, MD, FRCSC (présidente), St-John's (T.-N.)

Anthony Armson, MD, FRCSC, Halifax (N.-É.)

Sandra de la Ronde, MD, FRCSC, Calgary (Alb.)

Dan Farine, MD, FRCSC, Toronto (Ont.)

Line Leduc, MD, FRCSC, Montréal (Qc)

Gregory J. Reid, MD, FRCSC, Winnipeg (Man.)

John Van Aerde, MD, FRCPC, Edmonton (Alb.)

## Résumé

**Objectif :** Examiner le rôle du dépistage de la fibrose kystique (FK) dans le contexte des soins de santé canadiens.

**Méthode :** Les Comités de génétique et de médecine fœto-maternelle de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) ont passé en revue les directives intitulées *Preconception and Prenatal Carrier Screening for Cystic Fibrosis*, énoncées par l'*American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* et l'*American College of Medical Genetics (ACMG)*, ainsi que d'autre matériel didactique produit par l'ACOG et l'ACMG.

**Résultats :** On a produit une revue de l'information pertinente sur la fibrose kystique, de l'analyse des mutations génétiques et d'un vaste essai sur le dépistage de la fibrose kystique.

**Évidence :** La qualité d'évidence indiquée dans ce document se fonde sur les critères d'évaluation de l'évidence, établis par le Rapport du groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique.

## Recommandations :

1. Il est indiqué de faire le dépistage de la FK durant la grossesse chez les femmes pouvant avoir un risque particulier de FK, en raison de leurs antécédents familiaux ou de manifestations cliniques. (II-2A)
2. Avant d'entreprendre de faire le dépistage de la FK, chaque province ou territoire devra prendre connaissance de la diversité ethnique de sa population en âge de procréer, pour s'assurer que le dépistage de la FK est adéquat. (III-C)
3. On ne peut pas recommander de faire le dépistage systématique des porteuses de FK pendant la grossesse à l'heure actuelle. (III-C)

## Key Words

Cystic fibrosis, pregnancy, screening, prenatal diagnosis, molecular carrier testing

J Obstet Gynaecol Can 2002;24(8):648-51.

Les directives cliniques font état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de publication de celles-ci et peuvent faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'une procédure ou d'un mode de traitement exclusifs à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

## CONTEXTE

Une fois reconnue comme étant enceinte, la femme est soumise à de nombreux tests de dépistage obstétricaux et génétiques. Malgré le grand nombre d'analyses sanguines faites systématiquement, bien peu ont été évaluées scientifiquement en fonction des issues qu'elles entraînent. Depuis quelque temps, certaines techniques de dépistage, notamment le dépistage sérologique maternel et l'échographie, suscitent une polémique quant aux avantages et aux désavantages de l'utilisation systématique de ces techniques durant la grossesse. La décision de pratiquer toute forme de dépistage chez la femme enceinte (aussi bien que chez la femme non enceinte) doit tenir compte de quatre éléments : 1. la possibilité de renseigner et de conseiller la patiente avant le dépistage, pour qu'elle puisse faire un choix éclairé; 2. le moment où se ferait le dépistage; 3. les techniques de laboratoires disponibles; 4. la possibilité que le diagnostic permette à la femme de décider d'interrompre sa grossesse.

La fibrose kystique (FK) est héritée de manière autosomique récessive. Si le père et la mère biologiques du fœtus sont tous deux porteurs d'une mutation de FK, le risque que le fœtus hérite d'un gène de mutation des deux parents et soit atteint de FK est de 25 %. Des études récentes ont identifié plus de 900 mutations au sein du gène de la FK.<sup>1</sup> Plusieurs d'entre elles sont rares, ce qui rend difficile le dépistage complet des porteuses et la possibilité de rassurer les femmes. La première mutation de FK identifiée fut  $\Delta F508$ ,<sup>2</sup> qui participe à 70 % des mutations de FK au sein de la population blanche d'origine Nord européenne,<sup>3</sup> mais seulement à 30 % de celles se produisant chez des descendants de Juifs ashkénazes.<sup>4</sup> La mutation W1282X est plus fréquente chez les Juifs ashkénazes.<sup>5</sup> Chez les descendants blancs d'origine Nord européenne, les 15 à 20 autres mutations les plus courantes expliquent moins de la moitié des allèles de FK demeurant.<sup>6</sup> Le tableau 1 passe en revue l'incidence de FK et de risque d'être porteur, selon la race et l'ethnicité.<sup>7</sup>

On a envisagé deux approches de dépistage : le *dépistage*

*chez le couple*, où le père et la mère passent le test de dépistage en même temps, et le *dépistage séquentiel*, où l'un des parents est testé et, si ce parent est porteur, l'autre est alors testé.

L'information et les conseils à donner avant le dépistage exigent un temps assez considérable et plusieurs facteurs doivent être examinés : le but du dépistage, la nature volontaire du test, les divers symptômes et la gravité de la FK, le traitement de la maladie, l'espérance de vie, les aspects génétiques de la FK et le risque approximatif d'être porteur selon l'origine ethnique ou raciale des parents, les facteurs à envisager avant de prendre la décision de passer ou de ne pas passer de test de dépistage et les résultats. La chose la plus importante est d'expliquer très soigneusement les implications de résultats positifs et, encore plus, de résultats négatifs. Si la patiente ou le couple s'avère porteur de FK (vrai positif), ce résultat sera une source d'angoisse et de stress, étant donné le risque accru affectant le fœtus et les décisions à prendre sur le diagnostic prénatal et l'issue de la grossesse. Les résultats de tests négatifs sont généralement vrais négatifs, mais un test de porteur faux négatif pourrait faire qu'un nouveau-né soit affecté de façon inattendue. L'analyse de mutation a un très faible taux de résultats faux positifs ou négatifs.<sup>8</sup>

Le moment du test de dépistage est très important. Si ce type de programme est instauré, il faudra mettre fortement l'accent sur l'importance de faire le dépistage des porteurs avant la conception. Le stress lié au test de dépistage fait pendant la grossesse est considérablement plus lourd, étant donné le peu de temps dont on dispose pour poser un diagnostic prénatal et, le cas échéant, pour prendre la décision d'interrompre la grossesse.

## MÉTHODES

Les Comités de génétique et de médecine foeto-maternelle de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada ont passé en revue les recommandations conjointes sur le dépistage prénatal des porteuses de fibrose kystique, énoncées en 2001 par l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) et l'*American College of Medical Genetics* (ACMG), dans leurs directives intitulées *Preconception and Prenatal Carrier Screening for Cystic Fibrosis*.<sup>7</sup> Ces comités ont aussi passé en revue les brochures d'information à l'intention des patientes, créées par ces Collèges : *Cystic Fibrosis Carrier Testing: The Decision Is Yours* et *Cystic Fibrosis Testing: What Happens if Both My Partner and I Are Carriers?* La principale question était de savoir si les recommandations de l'ACOG et de l'ACMG pouvaient s'appliquer au contexte de l'obstétrique canadienne et du système de soins de santé génétique.

Le niveau d'évidence et la qualité des recommandations présentés dans cette Opinion de comité ont été établis selon les critères énoncés par le Groupe de travail canadien sur l'examen de santé périodique (Tableau 2).<sup>9</sup>

TABLEAU 1

**INCIDENCE ET RISQUE D'ÊTRE PORTEUR DE LA FIBROSE KYSTIQUE SELON LA RACE OU L'ETHNICITÉ<sup>7</sup>**

Race ou ethnicité	Incidence de FK	Risque d'être porteur
Race blanche	1/3 300	1/29
Hispaniques	1/8 000 – 9 000	1/46
Afro-américains	1/15 300	1/62
Américains d'origine asiatique	1/32 100	1/90

TABLEAU 2 ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DE L'ÉVIDENCE <sup>9</sup>	CLASSIFICATION DES RECOMMANDATIONS
<p>Les recommandations de cette directive clinique ont été pondérées en utilisant les critères d'évaluation de l'évidence établis par le Rapport du groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique.</p> <p>I : Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.</p> <p>II-1 : Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.</p> <p>II-2 : Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.</p> <p>II-3 : Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.</p> <p>III : Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.</p>	<p>Les recommandations de cette directive clinique ont été adaptées de la méthode de classification décrite dans le Rapport du groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique.</p> <p>A : On dispose de données suffisantes pour appuyer la recommandation selon laquelle il faudrait s'intéresser expressément à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.</p> <p>B : On dispose de données acceptables pour appuyer la recommandation selon laquelle il faudrait s'intéresser expressément dans le cadre d'un examen médical périodique.</p> <p>C : On dispose de données insuffisantes pour appuyer l'inclusion ou l'exclusion de cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique, mais les recommandations peuvent reposer sur d'autres fondements.</p> <p>D : On dispose de données acceptables pour appuyer la recommandation de ne pas s'intéresser à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.</p> <p>E : On dispose de données suffisantes pour appuyer la recommandation de ne pas s'intéresser à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.</p>

## DISCUSSION

L'existence de plus de 900 mutations du gène CFTR (*cystic fibrosis trans-membrane conductance regulator*),<sup>1</sup> la diversité ethnique des Canadiens et Canadiennes et la fréquence diverse de mutations spécifiques au sein de différents groupes ethniques présentent tous un défi considérable aux laboratoires qui font le dépistage de la FK. La déclaration de l'*American College of Medical Genetics* recommande que le test de dépistage porte sur un groupe de 25 mutations.<sup>8</sup> Par mesure de contrôle de la qualité, les tests devraient être pratiqués dans des laboratoires qui connaissent bien les techniques de la génétique moléculaire et dont le personnel est composé de spécialistes en génétique humaine, capables d'interpréter les résultats positifs aussi bien que négatifs, y compris le risque résiduel. Le financement actuel et la main d'œuvre disponible en matière de services de génétique moléculaire au Canada ne permettraient pas de répondre au travail supplémentaire qu'exigerait un programme de dépistage CFTR s'appliquant à l'ensemble de la population.

Les techniques de diagnostic prénatal, notamment le prélèvement de villosités choriales (PVC) ou l'amniocentèse, peuvent être utilisés pour le diagnostic de la FK. Les avantages, les désavantages et les risques liés à ces techniques sont bien connus,<sup>10</sup> mais ils doivent être vus en rapport avec chaque patiente particulière, comme faisant partie de l'information qu'elle doit recevoir avant le dépistage. On estime le risque de perte de grossesse, à la suite d'interventions prénatales, de 0,5 %

à 1,0 % pour l'amniocentèse et de 1 % à 2 % pour le PVC.<sup>10,11</sup>

Au moment de la composition de ce document, la plus vaste expérience clinique sur le dépistage prénatal de la FK avait lieu : l'étude comprenait 27 000 patientes d'un gros centre de maternité hospitalier californien.<sup>12</sup> Ce programme offrait un dépistage prénatal séquentiel. Le taux d'acceptation du test était élevé et le taux d'identification des porteuses correspondait à ce type de population (1 sur 28). Le dépistage s'est fait à partir d'un panel de 37 mutations CFTR et de la variante poly T.<sup>12</sup> On continue de se poser des questions quant au rapport coût/efficacité de ce genre de programme ainsi qu'à la demande du public par opposition à l'intérêt du monde médical, légal ou commercial et aux questions éthiques que soulève le test de dépistage, eut égard au fait que la grossesse est déjà une source de stress.

Nous ne disposons pas d'estimation du coût qu'entraînerait un programme de dépistage de la fibrose kystique au moyen de techniques moléculaires pour toutes les grossesses au Canada. On a pu calculer le coût approximatif du dépistage pour la province de Colombie-Britannique en terme de *coût de laboratoire*, mais il n'est pas possible d'estimer les coûts additionnels du counseling, de l'échographie, de l'amniocentèse et de la prise en charge obstétricale. Le coût de laboratoire par personne est de 160 \$ (Cdn) et, comme environ 4 % des patientes sont positives, il faut ajouter le dépistage chez le conjoint. On s'attend à ce que 80 % des femmes donnent leur consentement au dépistage maternel prénatal de la FK. Pour 40 000 accouchements, le coût est indiqué au Tableau 3.

TABLEAU 3 ESTIMATION DU COÛT ANNUEL DU DÉPISTAGE DE LA FK EN COLOMBIE-BRITANNIQUE, BASÉE SUR 40 000 ACCOUCHEMENTS		
Nombre de personnes testées		Coût du test (160 \$ Cdn)
Femmes enceintes (% des grossesses totales)	32 000 (80)	5 120 000 \$
Dépistage du conjoint résultats positifs (% des grossesses testées)	1 280 (4)	204 800 \$
<b>TOTAL</b>	<b>33 280</b>	<b>5 324 800 \$</b>
Source : Communication personnelle, S. Langlois, généticien moléculaire, Collège canadien des généticiens médicaux.		

9. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. Canadian Task Force on the Periodic Health Exam. Ottawa: Canada Communications Group; 1994. p. xxxvii.
10. Chodirker BN, Cadrin C, Davies GAL, Summers AM, Wilson RD, Winsor EJ, et al. Lignes directrices canadiennes sur le diagnostic prénatal. Techniques de diagnostic prénatal. J Obstet Gynaecol Can 2001;7:625–34.
11. Wilson RD. Amniocentesis and chorionic villus sampling. Curr Opin Obstet Gynecol 2000;12:81–6.
12. Witt DR, Coppinger J. Cystic fibrosis prenatal screening of 27,000 women in a large HMO. Am J Hum Genet 2001;69(4):17612.

## RECOMMANDATIONS

1. Il est indiqué de faire le dépistage de la FK durant la grossesse chez les femmes pouvant avoir un risque particulier de FK, en raison de leurs antécédents familiaux ou de manifestations cliniques. (II-2A)
2. Avant d'entreprendre de faire le dépistage de la FK, chaque province ou territoire devra prendre connaissance de la diversité ethnique de sa population en âge de procréer, pour s'assurer que le dépistage de la FK est adéquat. (III-C)
3. On ne peut pas recommander de faire le dépistage systématique des porteuses de FK pendant la grossesse à l'heure actuelle. (III-C)

## RÉFÉRENCES

1. <http://genet.sickkids.on.ca/dfr>
2. Riordan JR, Rommens JM, Kerem BS, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science 1989;245:1066–73.
3. Kerem BS, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 1989;245:1073–80.
4. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Worldwide survey of the  $\Delta F508$  mutation report of the Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Am J Hum Genet 1990;47:354–9.
5. Lerer I, Sagi M, Cutting GR, Abeliovich D. Cystic fibrosis mutations  $\Delta F508$  and G542X in Jewish patients. J Med Genet 1992;29:131–3.
6. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Population variation of common cystic fibrosis mutations. Human Mutation 1994;4:167–77.
7. Preconception and prenatal carrier screening for cystic fibrosis. Clinical and laboratory guidelines. American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Medical Genetics; October 2001.
8. Grody WW, Cutting GR, Klinger KW, Richards CS, Watson MS, Desnick RJ. Laboratory standards and guidelines for population-based cystic fibrosis carrier screening. Genet Med 2001;3:149–54.