

Dépistage des porteurs de troubles génétiques chez les personnes d'origine juive ashkénaze

La présente directive clinique a été rédigée par le comité de génétique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) et le comité sur le diagnostic prénatal du Collège canadien des généticiens médicaux (CCGM), et approuvée par le comité exécutif de la SOGC et le conseil d'administration du CCGM.

AUTEURS PRINCIPAUX

Sylvie Langlois, MD, FRCPC, FCCMG, Vancouver (C.-B.)
R. Douglas Wilson (président), MD, FRCSC, Philadelphie (PA)

COMITÉ DE GÉNÉTIQUE

R. Douglas Wilson (président), MD, FRCSC, Philadelphie (PA)
Victoria M. Allen, MD, MSc, FRCSC, Halifax (N.-É.)
Claire Blight, inf. aut., Halifax (N.-É.)
Valérie A. Désilets, MD, FRCSC, Montréal (Québec)
Alain Gagnon, MD, FRCSC, Vancouver (C.-B.)
Sylvie Langlois, MD, FRCPC, Vancouver (C.-B.)
Gregory J. Reid, MD, FRCSC, Winnipeg (Man.)
Anne Summers, MD, FRCPC, Toronto (Ont.)
Philip Wyatt, MD, PhD, North York (Ont.)

COMITÉ SUR LE DIAGNOSTIC PRÉNATAL DU CCGM

Sylvie Langlois (présidente), MD, FRCPC, FCCMG, Vancouver (C.-B.)
David Chitayat, MD, FRCPC, FCCMG, Toronto (Ont.)
Albert E. Chudley, MD, FRCPC, FCCMG, Winnipeg (Man.)
Sandra Farrell, MD, FRCPC, FCCMG, Mississauga (Ont.)
Michael T. Geraghty, MD, FRCPC, FCCMG, Ottawa (Ont.)
Chumei Li, MD, PhD, FRCPC, FCCMG, Toronto (Ont.)
Sarah M. Nikkel, MD, FRCPC, FCCMG, Ottawa (Ont.)
Anne Summers, MD, FRCPC, FCCMG, Toronto (Ont.)
Frédérique Tihy, PhD, FCCMG, Montréal (Québec)

Mots clés: Carrier Screening, Ashkenazi Jews, Canavan disease, Tay-Sachs disease, familial dysautonomia

Résumé

Objectif : Fournir des recommandations aux médecins et aux sages-femmes qui offrent des services prénatals ou avant la conception portant sur le dépistage des porteurs de troubles génétiques chez les personnes d'origine juive ashkénaze.

Options : Offrir le dépistage des porteurs de la maladie de Tay-Sachs (MTS) seulement ou élargir le dépistage en vue de couvrir d'autres troubles dont la fréquence accrue au sein de la population juive ashkénaze est bien connue.

Issues : Offrir, au sein de la population juive ashkénaze, le dépistage des porteurs de pathologies de façon à ce que les avantages pour le couple l'emportent sur les risques, dont la détresse psychologique attribuable aux interventions de dépistage et de diagnostic. Minimiser les variations de pratique au Canada en ce qui concerne le dépistage des porteurs chez les personnes d'origine juive ashkénaze.

Résultats : Des recherches ont été menées dans la base de données MEDLINE afin d'en tirer les articles pertinents, publiés entre janvier 1966 et décembre 2004, portant sur le dépistage des porteurs et les troubles génétiques chez les personnes d'origine juive ashkénaze. De plus, un sondage a été mené auprès des spécialistes en médecine fœto-maternelle et des généticiens médicaux canadiens en vue de prendre connaissance des pratiques et des opinions actuelles sur le sujet.

Valeurs : Les résultats du sondage et les données issues des recherches menées dans la base de données MEDLINE ont été analysés par le comité de diagnostic prénatal du Collège canadien des généticiens médicaux (CCGM) et le comité de génétique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC). Les recommandations ont été quantifiées au moyen des lignes directrices sur l'évaluation des résultats élaborées par le Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique.

Avantages, désavantages et coûts : Le dépistage des couples d'origine juive ashkénaze permet d'identifier les couples qui courent un risque de l'ordre de 25 % d'avoir un enfant présentant un trouble génétique important. Toutefois, la sensibilité des tests offerts n'est pas de 100 % chez les personnes d'origine juive ashkénaze et est considérablement moindre ou encore inconnue chez les personnes n'étant pas d'origine juive ashkénaze.

Il est possible que le dépistage identifie des couples où l'un des membres est porteur, tandis que l'autre est négatif. Compte tenu du fait qu'un tel couple courrait de faibles risques (sans pour autant être inexistant) d'avoir un enfant affecté, le dépistage pourrait entraîner de la détresse psychologique, des interventions diagnostiques prénatales superflues et peut-être même

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'un mode de traitement exclusif 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 de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

Tableau 1 Critères d'évaluation des résultats et classification des recommandations

| Niveaux des résultats* | Catégories de recommandations† |
|---|---|
| I : Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé. | 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. |
| II-1 : Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus. | B. On dispose de données acceptables pour appuyer la recommandation selon laquelle il faudrait s'intéresser expressément à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique. |
| 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. | 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. |
| 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. | 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. |
| III : Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts. | 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. |

*La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique⁴⁴.

†Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique⁴⁴.

l'interruption de grossesses normales. La présente directive clinique ne comprend pas d'analyse des coûts.

Recommandations

1. Le dépistage des porteurs de la MTS, (II-2A) de la maladie de Canavan et de la dysautonomie familiale devrait être offert aux couples d'origine juive ashkénaze. (III-A)
2. Le dépistage des porteurs d'autres troubles pour lesquels une fréquence accrue a été constatée chez les personnes d'origine juive ashkénaze (p. ex. syndrome de Bloom, anémie de Fanconi, maladie de Gaucher, glycogénose de type 1a, mucopolidose de type IV, maladie de Niemann-Pick de type 1A, fibrose kystique) devrait être offert en présence d'antécédents familiaux positifs. (III-A)
3. Lorsque seulement un des membres du couple est d'origine juive ashkénaze, le dépistage ne devrait être offert que pour la MTS. (II-2A)
4. Lorsque seulement un des membres du couple est d'origine juive ashkénaze, le dépistage de la maladie de Canavan ou de la dysautonomie familiale (DF) ne devrait pas être offert, et ce, en raison de la faible fréquence du statut de porteur et des limites du dépistage des porteurs (faible taux de détection chez les personnes n'étant pas d'origine juive ashkénaze). (III-D)
5. Lorsque les deux partenaires sont porteurs de la même pathologie autosomique récessive, ils courent un risque d'avoir un enfant affecté de l'ordre de 25 %. Ils devraient être orientés vers des services de counseling génétique, que ce soit avant la conception ou pendant la grossesse. Le diagnostic prénatal serait alors offert et effectué conformément à la décision éclairée de la patiente. Le diagnostic prénatal consisterait en une analyse de l'ADN effectuée à partir de cellules obtenues par biopsie des villosités choriales ou amniocentèse. (II-3A)

Validation : La présente directive clinique a été rédigée par le comité sur le diagnostic prénatal du CCGM et le comité de génétique de la SOGC, et approuvée par le conseil d'administration du CCGM et le comité exécutif de la SOGC.

J Obstet Gynaecol Can, vol. 28, n° 4, 2006, p. 333–343

INTRODUCTION

Les directives cliniques canadiennes actuelles en matière de diagnostic prénatal recommandent le dépistage des porteurs, en ce qui concerne les personnes issues de groupes de population chez lesquels la présence d'un risque accru de présenter certains troubles génétiques est connue¹. Cette approche fondée sur la population en matière de dépistage génétique est recommandée pour l'offre de services de counseling génésique aux couples en santé au cours de la grossesse, lorsque ceux-ci courent le risque d'avoir un enfant affecté. Grâce au counseling génétique et à la possibilité d'avoir recours au diagnostic prénatal, la naissance d'un enfant affecté peut être évitée. Depuis 1970, des services de dépistage génétique fondés sur la population sont offerts, dans le cadre du counseling génésique visant la maladie de Tay-Sachs (MTS), aux personnes d'origine juive ashkénaze. Plus de 1,4 million de personnes se sont soumises volontairement au dépistage de par le monde. Aux États-Unis et au Canada, l'incidence de la MTS au sein de la population juive a été réduite de plus de 90 %². Des percées en génétique moléculaire ont rendu possible l'identification des mutations sous-jacentes responsables d'un certain nombre d'autres troubles génétiques constatés plus couramment au sein de la population juive ashkénaze que dans d'autres populations. Qui plus est, en ce qui concerne

les pathologies courantes étudiées au sein de la population juive ashkénaze, il a été démontré qu'un nombre relativement faible de mutations constituaient plus de 95 % des mutations pathogènes (Tableau 2).

Compte tenu des avantages prouvés du dépistage des porteurs de la MTS et de l'évolution de notre compréhension et de nos capacités diagnostiques en ce qui concerne d'autres troubles constatés au sein de la population juive ashkénaze, le comité de génétique de la SOGC et le comité de diagnostic prénatal du CCGM ont analysé la littérature à la recherche de données appuyant ou réfutant le recours au dépistage de pathologies génétiques autres que la MTS. Les facteurs utilisés pour l'analyse de chacune des pathologies pour lesquelles le dépistage est envisagé étaient les suivants : gravité de la pathologie, fréquence du statut de porteur, validité du test actuellement disponible (y compris le taux de détection, le taux de résultats faux positifs et la corrélation génotype/phénotype), coût du dépistage et disponibilité du diagnostic prénatal (Tableau 3). De plus, un sondage a été mené auprès des spécialistes en médecine fœto-maternelle et des généticiens médicaux canadiens en vue de prendre connaissance des pratiques de dépistage actuelles et souhaitées en ce qui concerne ce groupe ethnique (Tableau 4).

Résultats et opinions

Les juifs ashkénazes, également connus sous le nom d'ashkénazim, sont les descendants des communautés juives d'Allemagne, de Pologne, d'Autriche et d'Europe de l'Est²⁹. En revanche, les juifs séfarades, également connus sous le nom de séphardim, sont les descendants des juifs qui ont été expulsés de l'Espagne et du Portugal au cours de l'Inquisition espagnole, et qui se sont établis principalement au Maroc, en Turquie, en Grèce, en Afrique du Nord, en Asie du Sud-Ouest, dans le sud de la France, en Italie, en Hollande, en Amérique du Nord espagnole, en Amérique du Sud espagnole et au Brésil³⁰. Environ 80 % de tous les juifs de la planète sont d'origine ashkénaze. Selon le recensement canadien de 2001, 329 995 Canadiens s'identifient comme étant juifs³¹.

Certains troubles génétiques autosomiques récessifs se manifestant au cours de l'enfance sont plus prévalents chez les personnes d'origine juive ashkénaze (descendants des juifs de l'Europe de l'Est) qu'au sein d'autres populations. Parmi ces troubles, on trouve le syndrome de Bloom, la maladie de Canavan, la DF, la maladie de Gaucher, la mucopolysaccharidose de type IV, la maladie de Niemann-Pick de type A, la MTS³², l'anémie de Fanconi³³ et la glycogénose de type 1a³⁴. Au cours des 10 dernières années, les fondements moléculaires de ces pathologies ont été établis, ce qui a fourni un outil pour le dépistage de leurs porteurs chez les

personnes issues de ce groupe ethnique. Le Tableau 2 résume la présentation clinique de ces pathologies, la fréquence du statut de porteur, les mutations courantes et les taux de détection des porteurs au moyen des tests actuellement disponibles. Ce tableau comprend également, à des fins de comparaison, la fréquence du statut de porteur et les taux de détection propres à ces pathologies chez les personnes caucasiennes n'étant pas d'origine juive.

Au sein de la population juive ashkénaze, ces troubles sont le résultat d'un nombre limité de mutations causales, ce qui facilite l'élaboration d'un test de dépistage moléculaire présentant un taux de détection élevé. Le dépistage des porteurs pourrait également être envisagé pour d'autres pathologies génétiques autosomiques récessives dont les fondements moléculaires sont bien définis, et ce, même si la fréquence du statut de porteur peut ne pas être accrue au sein de cette population (p. ex. la fibrose kystique [FK]).

Un sondage par courriel a été mené auprès des spécialistes en médecine fœto-maternelle et des généticiens médicaux canadiens en vue d'obtenir des renseignements au sujet du dépistage fondé sur la population chez les personnes d'origine juive ashkénaze. Nous leur avons fourni de l'information documentaire au sujet de la fréquence du statut de porteur, en ce qui a trait aux troubles pour lesquels le dépistage des porteurs disponibles, et nous leur avons posé les deux questions suivantes :

1. Pour laquelle ou lesquelles des pathologies suivantes votre centre offre-t-il de façon systématique des services de dépistage aux personnes d'origine juive ashkénaze?
2. Selon vous, pour laquelle ou lesquelles des pathologies suivantes des services de dépistage devraient-ils être offerts de façon systématique aux personnes d'origine juive ashkénaze?

Nous leur avons demandé de nous expliquer les raisons ayant motivé leurs réponses. De plus, nous leur avons demandé s'ils offriraient, à cette population, des services de dépistage de la FK, compte tenu du fait que le dépistage de la FK n'est pas actuellement recommandé au Canada dans le cas de la population caucasienne n'étant pas d'origine juive ashkénaze³⁵. Les résultats de ce questionnaire de sondage sont résumés dans le Tableau 3. Quarante-deux pour cent des généticiens médicaux ayant répondu au sondage estiment que le dépistage des porteurs chez les personnes d'origine juive ashkénaze ne devrait pas être limité à la MTS. À l'heure actuelle, 82 % des généticiens médicaux ayant répondu au sondage offrent des services de dépistage des porteurs de la MTS et d'autres troubles aux personnes d'origine juive ashkénaze. Soixante-quinze pour cent d'entre eux offrent des services de dépistage de la maladie de Canavan et 64 %, des services de dépistage de la

Tableau 2 Troubles autosomiques récessifs de l'enfance les plus couramment constatés au sein de la population juive ashkénaze

| Pathologies génétiques | Description clinique | Fréquence du statut de porteur chez les personnes d'origine JA | Mutations courantes | Taux de détection des porteurs d'origine JA | Fréquence du statut de porteur chez les personnes CNJ | Taux de détection des porteurs CNJ au moyen du groupe de mutation JA |
|--|---|--|---|---|--|--|
| Troubles autosomiques récessifs présentant une fréquence accrue chez les personnes d'origine juive ashkénaze | | | | | | |
| Maladie de Tay-Sachs (HEX A) ^{3,4} | Grave trouble neurodégénératif menant à la mort au cours des quelques premières années de la vie | 1/30 | 1277insTATC G269S IVS12+ 1G > C | 98 % | 1/300* | 98 % par analyse biochimique Hex-A |
| Maladie de Canavan (ASPA) ⁵⁻¹⁰ | Grave trouble neurodégénératif menant à la mort au cours de la première décennie de la vie | 1/37-1/57 | 693C > A 854A > C 914C > A | 98 % | Inconnue < 1/57 | 40 % |
| Dysautonomie familiale (IKBKAP) ^{11,12} | Grave trouble neurologique affectant les systèmes sensoriel et autonome, et entraînant le décès de 50 % des personnes affectées avant l'âge de 30 ans | 1/32 | IVS20+6T > C 2397G > C | > 99 % | Inconnue Des cas très rares ont été signalés | 0 % |
| Syndrome de Bloom (BLM) ¹³⁻¹⁵ | Petite taille, érythème facial sensible au soleil, immunodéficience et risque élevé de cancer | 1/104 | 2281del6bp/ins 7bp | 97 % | Inconnue << 1/104 | Rarement |
| Anémie de Fanconi du groupe C (FANCC) ^{16,17} | Anomalies congénitales, pancytopenie progressive, risque accru de cancer | 1/89 | IVS4+4A > T | > 99 % | 1/300 | 0 % |
| Maladie de Gaucher (GBA) ^{18-20,37,38} | Présentation clinique variable allant d'asymptomatique à morbidité grave, de l'hépatosplénomégalie à l'affection des os. La forme neuropathique est moins courante. | 1/15 | N370S R496H 84gg L444P IVS2+1 | 95-97 % | ~ 1/120 | 50-60 % |
| Glycogénose de type 1a (G6Pase) ^{21,34} | Anomalie enzymatique entraînant une grave hypoglycémie | 1/71 | R83C Q347X | 98 % | 1/158 | 48 % (65 %, si le test vise 5 mutations) |
| Mucopolipidose de type IV (MCOLN1) ²²⁻²⁴ | Maladie lysosomale neurodégénérative grave, accompagnée d'une déficience visuelle | 1/100 | IVS3-2A > G del (ex1-7) | 95-97 % | Inconnue << 1/100 > 50 % des patients recevant un tel diagnostic sont d'origine JA | 15 % |
| Maladie de Niemann-Pick de type 1A (ASM) ^{25,26} | Maladie lysosomale neurodégénérative grave associée à des obstacles au développement, à une hépatosplénomégalie et au décès avant l'âge de 2-3 ans | 1/90 | 905T > C 1487G > T fsP330 | > 95 % | Inconnue << 1/100 > 50 % des patients recevant un tel diagnostic sont d'origine JA | 0 % |
| Autre trouble génétique | | | | | | |
| Fibrose kystique (CFTR) ^{27,28} | Bien que la maladie soit variable, la plupart des personnes atteintes présentent une grave maladie pulmonaire et/ou gastro-intestinale | 1/24 | Groupe CFTR de 25 mutations | 94 % | 1/25 | 88 % |

* Il est possible que la fréquence du statut de porteur soit accrue chez les personnes d'origine canadienne française.

JA : Juive ashkénaze; CNJ : Caucasiennes n'étant pas d'origine juive.

DF. Parmi les spécialistes en médecine fœto-maternelle qui ont répondu au sondage, seuls 45,5 % offrent des services de dépistage ne couvrant pas seulement la MTS; toutefois, 64 % estiment que le dépistage ne devrait pas être limité à la MTS. Parmi les répondants, 64 % ont indiqué qu'ils estimaient que le dépistage devrait comprendre la maladie de Canavan et 32 %, qu'ils incluraient le dépistage de la DF. Enfin, la plupart des répondants des deux groupes hésiteraient à offrir des services de dépistage de la FK à cette population, compte tenu de la recommandation actuelle en ce qui concerne l'ensemble des Canadiens.

Les critères qui, selon les répondants au sondage et les membres du comité, sont les plus importants dans le cadre du processus décisionnel visant la sélection des pathologies qui doivent faire l'objet d'un dépistage des porteurs sont les suivants : gravité de la maladie, fréquence du statut de porteur et validité du test. La MTS répond à ces trois critères, puisqu'il s'agit d'une maladie neurodégénérative grave menant à la mort au cours des quelques premières années de la vie; la fréquence du statut de porteur est de 1/30 et le taux de détection des porteurs au sein de la population juive ashkénaze est de 98 %. Compte tenu du succès du dépistage des porteurs de la MTS, il semble approprié d'élargir le dépistage aux autres troubles qui répondent eux aussi à ces trois critères (Tableau 2). La DF est caractérisée par un trouble neurologique grave et compte un taux de mortalité de 50 % à l'âge de 30 ans. La fréquence du statut de porteur qui lui est associée n'est que minimalement plus faible que celle de la MTS (1/32, par comparaison avec 1/30) et le test de dépistage compte un taux de détection des porteurs supérieur à 99 %. La maladie de Canavan est caractérisée par une grave neurodégénération qui entraîne la mort au cours de la première décennie de la vie. La fréquence du statut de porteur qui lui est associée est inférieure à celle de la MTS (1/37–1/57, par comparaison avec 1/30); toutefois, le test de dépistage compte un taux de détection de 98 %. Ainsi, le dépistage de la DF et de la maladie de Canavan devrait être offert. Cette recommandation est conforme à celle qui est proposée par le comité de génétique du *American College of Obstetricians and Gynecologists*³⁶.

Toute maladie dont la fréquence du statut de porteur était inférieure ou égale à 1/70 a été exclue du dépistage pour deux raisons :

1. Il aurait alors fallu soumettre 4 900 personnes ou plus au dépistage pour en venir à l'identification d'un couple courant un risque d'avoir un enfant affecté de l'ordre de 25 %.
2. Au moins 69 porteurs sur 70 (si l'on tient compte d'une fréquence du statut du porteur était inférieure ou égale à 1/70) auront un partenaire négatif, ce qui

Tableau 3 Critères pour la mise en œuvre d'un programme de dépistage des porteurs

| |
|---|
| Grave trouble récessif |
| Intervention disponible qui exerce une influence quant aux issues |
| Fréquence du statut de porteur élevée prévue |
| Disponibilité d'un test peu coûteux et fiable |
| Taux de détection élevé |
| Faible taux de faux positifs |
| Accès à des services de counseling génétique |
| Participation volontaire |
| Processus permettant le consentement éclairé |

veut donc dire qu'ils courent un faible risque (bien qu'il ne soit pas inexistant) d'avoir un enfant affecté. Le fait de se savoir porteur pourrait causer une anxiété injustifiée.

Comme pour tous les patients, il faut obtenir un tableau généalogique de trois générations (Figure 1) pour tenter d'établir la présence ou l'absence d'avortements spontanés, de mortinaissances, d'anomalies congénitales et de troubles génétiques, y compris entre autres ceux dont la fréquence est accrue au sein de la population juive ashkénaze. Le dépistage des pathologies génétiques dont la fréquence du statut de porteur est faible devrait être offert si l'un des partenaires compte des antécédents familiaux positifs en ce qui a trait auxdites pathologies. Dans ce contexte, la personne qui compte des antécédents familiaux positifs court un risque nettement accru d'être porteur de la pathologie en question et devrait se voir offrir des services de dépistage. Par exemple, le fait d'avoir un membre de la fratrie qui est affecté par une pathologie autosomique récessive porte le risque d'être porteur à 2/3; le fait d'avoir un neveu / une nièce affectée porte le risque à 1/2; le fait d'avoir un oncle / une tante affectée porte le risque à 1/3; et le fait d'avoir un cousin affecté porte le risque à 1/4. Lorsque les antécédents familiaux s'avèrent positifs en ce qui concerne un trouble génétique, il est recommandé d'orienter le couple vers des services de counseling génétique.

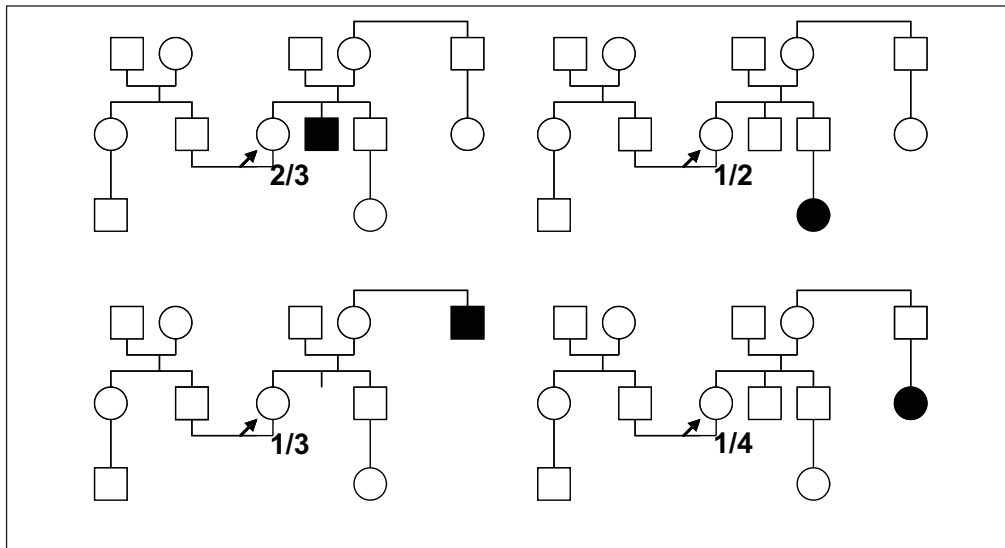
Le dépistage de deux pathologies, soit la FK et la maladie de Gaucher, a été envisagé en raison de la fréquence de la maladie et de la validité du test (taux de détection élevé). La FK a été exclue puisque la fréquence du statut de porteur de la FK au sein de la population juive ashkénaze est équivalente à celle que l'on constate chez les caucasiens n'étant pas d'origine juive ashkénaze; au Canada, le dépistage n'est pas actuellement recommandé chez ces derniers en raison de la validité et des coûts du test³⁵. La maladie de Gaucher a été exclue en raison de sa faible corrélation génotype/phénotype. Certaines personnes

Tableau 4 Résultats du sondage mené auprès des membres du CCGM et des spécialistes en MFM de la SOGC

| Résultats du sondage | CCGM | MFM | Total |
|---|-----------|-----------|-----------|
| Nombre de répondants | 28 | 22 | 50 |
| Données démographiques | | | |
| Années de promotion | 1968–2003 | 1973–2003 | 1968–2003 |
| Femmes | 19 | 8 | 27 |
| Hommes | 9 | 14 | 23 |
| Dépistage actuellement en cours (résultats exprimés en % de répondants) | | | |
| MTS seulement | 18 | 2,5 | 30 |
| MTS et autres | 82 | 45,5 | 66 |
| Canavan | 75 | 45,5 | 62 |
| DF | 64 | 18 | 44 |
| FK | 21 | 14 | 18 |
| Gaucher | 14 | 9 | 12 |
| Anémie de Fanconi | 11 | 4,5 | 8 |
| Glycogénose | 3,5 | 0 | 2 |
| Mucopolidose 4 | 0 | 4,5 | 2 |
| Maladie de Niemann-Pick | 0 | 4,5 | 2 |
| Syndrome de Bloom | 0 | 4,5 | 2 |
| Aucun | 0 | 9 | 4 |
| Dépistage qui devrait être mis en œuvre (résultats exprimés en % de répondants) | | | |
| MTS seulement | 14 | 36 | 24 |
| MTS et autres | 82 | 64 | 74 |
| Canavan | 75 | 64 | 70 |
| DF | 64 | 32 | 50 |
| FK | 36 | 23 | 30 |
| Gaucher | 25 | 23 | 24 |
| Anémie de Fanconi | 11 | 14 | 12 |
| Glycogénose | 0,7 | 4,5 | 6 |
| Mucopolidose 4 | 14 | 9 | 12 |
| Maladie de Niemann-Pick | 0 | 9 | 4 |
| Syndrome de Bloom | 4 | 9 | 6 |
| Pas certain | 4 | 0 | 2 |
| Répondants pour lesquels l'offre de services de dépistage des porteurs de la FK aux personnes d'origine juive ashkénaze et non aux caucasiens constitue un problème? | | | |
| Oui | 78,5 | 68 | 74 |
| Non | 18 | 23 | 20 |
| Aucune réponse/incertain | 0,5 | 9 | 6 |

CCGM : Collège canadien des généticiens médicaux; SOGC : Société des obstétriciens et gynécologues du Canada; MFM : Médecine fœto-maternelle; FK : Fibrose kystique; MTS : maladie de Tay-Sachs; DF : dysautonomie familiale.

Figure 1 Tableau généalogique de trois générations et risque d'être porteur fondé sur les antécédents familiaux de pathologie autosomique récessive



présentent, au cours de l'enfance, une hépatosplénomégalie et une maladie des os, tandis que d'autres personnes présentant le même génotype demeurent asymptomatiques^{37,38}. En 1996, Le *NIH Technology Assessment Panel on Gaucher Disease* en est également venu à la conclusion que le dépistage des porteurs ne s'avérait pas approprié³⁹. Depuis, les limites des connaissances à ce sujet n'ont pas été suffisamment repoussées pour justifier la modification de cette prise de position.

La situation n'est pas aussi clairement définie en ce qui concerne les couples où seulement l'un des partenaires est d'origine juive ashkénaze (couples mixtes), puisque ces couples courent un risque bien moindre d'avoir un enfant affecté (Tableau 5).

Dans le cas de la MTS, le dépistage biochimique (lequel compte un taux élevé de détection des porteurs) peut être offert au partenaire n'étant pas d'origine juive ashkénaze. Cela justifie l'offre du dépistage des porteurs de la MTS aux personnes d'origine juive ashkénaze, et ce, même lorsque le partenaire n'est pas d'origine juive ashkénaze. Lorsque le partenaire d'origine juive ashkénaze s'avère être porteur de la MTS, le dépistage biochimique devrait être offert au partenaire n'étant pas d'origine juive ashkénaze. En ce qui a trait au dépistage des porteurs de la MTS, nous nous devons de souligner qu'il est possible que la fréquence du statut de porteur de cette maladie soit supérieure à $1/300$ chez les Canadiens français. Une étude publiée en 1977 a soumis au dépistage 119 personnes (conjoints ou parents très lointains de personnes présentant des antécédents familiaux positifs)

issus des régions du Bas-Saint-Laurent (région de Rimouski) et de la Gaspésie, et a constaté une fréquence du statut de porteur de $1/14$ ⁴⁰. Cette fréquence élevée du statut de porteur a été attribuée à un effet fondateur. Il s'agit sans aucun doute d'une surestimation puisque environ 40 % des porteurs identifiés par analyse enzymatique qui ne sont pas d'origine juive ashkénaze compte un allèle de pseudo-déficience. Qui plus est, compte tenu de la migration de la population, il est possible que cette estimation du risque ne soit plus applicable à la population actuelle de ces régions. Aucune étude récente évaluant le risque d'être porteur chez les Canadiens français provenant de différentes régions du Québec n'a été publiée.

Contrairement au dépistage des porteurs de la MTS, le dépistage des porteurs de la DF et de la maladie de Canavan ne consiste qu'en une analyse moléculaire. Cette approche ne permet l'obtention d'un taux élevé de détection des porteurs chez les personnes d'origine juive ashkénaze qu'en raison du fait que seul un nombre limité de mutations courantes sont à l'origine de la plupart des cas de maladie. En revanche, la valeur du dépistage des porteurs moléculaires au sein des populations n'étant pas d'origine juive ashkénaze est limitée, puisque de nombreuses mutations différentes s'avèrent causales, ce qui entraîne un taux de détection des porteurs considérablement moindre (Tableau 2). Qui plus est, la fréquence du statut de porteur de la maladie de Canavan est inconnue; toutefois, on estime qu'elle est moindre chez les personnes n'étant pas d'origine juive ashkénaze. La DF n'a été que très rarement constatée chez des personnes n'étant pas d'origine juive ashkénaze.

Tableau 5 Exemples de risque d'avoir un enfant affecté avant tout dépistage des porteurs et après l'obtention des résultats du dépistage

| Fréquence du statut de porteur de la pathologie génétique | Couple d'origine JA | | | Couple mixte JA et CNJ | | |
|---|---------------------------|------------------------------------|-----------------------|---------------------------|---|--|
| | Risque avant le dépistage | Un des partenaires s'avère porteur | Aucun des partenaires | Risque avant le dépistage | Le partenaire d'origine JA s'avère porteur Le partenaire CNJ obtient des résultats négatifs au dépistage | Le partenaire d'origine JA s'avère porteur Le partenaire CNJ ne s'est pas soumis au dépistage |
| Maladie de Tay-Sachs JA : 1/30 CNJ : 1/300 | 1/3 600 | ~1/5 800 | 1/8X10 ⁶ | 1/36 000 | ~1/60 000 | 1/1 200 |
| Maladie de Canavan JA : 1/40* CNJ : 1/300* | 1/16 000 | ~ 1/7 800 | 1/15X10 ⁶ | 1/48 000 | ~ 1/12 000 | 1/1 200 |

JA : Juive ashkénaze; CNJ : Caucasien n'étant pas d'origine juive.

Compte tenu de la faible fréquence du statut de porteur et du fait que les analyses habituellement disponibles n'obtiennent que de faibles taux de détection, le dépistage des porteurs de la maladie de Canavan et de la DF n'est pas recommandé dans le cas des couples mixtes (où seul un des partenaires est d'origine juive ashkénaze).

Le dépistage de porteurs fondé sur la population a pour objectif d'identifier les couples porteurs qui courent le risque d'avoir un enfant affecté et de leur offrir des services de counseling, ainsi que l'option d'avoir recours au diagnostic prénatal. Idéalement, un des membres du couple devrait se soumettre au dépistage avant la conception. Si l'on obtenait un résultat de dépistage négatif pour cette personne, il s'avérerait inutile de procéder au dépistage de son partenaire. Cependant, en présence d'une grossesse, la décision de procéder au dépistage de façon séquentielle plutôt que de façon simultanée devrait être prise en tenant compte de l'âge gestationnel et du délai requis pour l'obtention des résultats. Il est impératif de procéder au dépistage en temps opportun, de façon à permettre l'obtention d'un diagnostic prénatal précoce et la mise en œuvre de toutes les options de prise en charge de la grossesse⁴¹. Le laboratoire devrait être avisé de la présence d'une grossesse et de l'âge gestationnel de façon à assurer l'obtention rapide des résultats.

Nos recommandations en ce qui concerne le dépistage chez les couples d'origine juive ashkénaze et les couples mixtes sont résumées à la Figure 2.

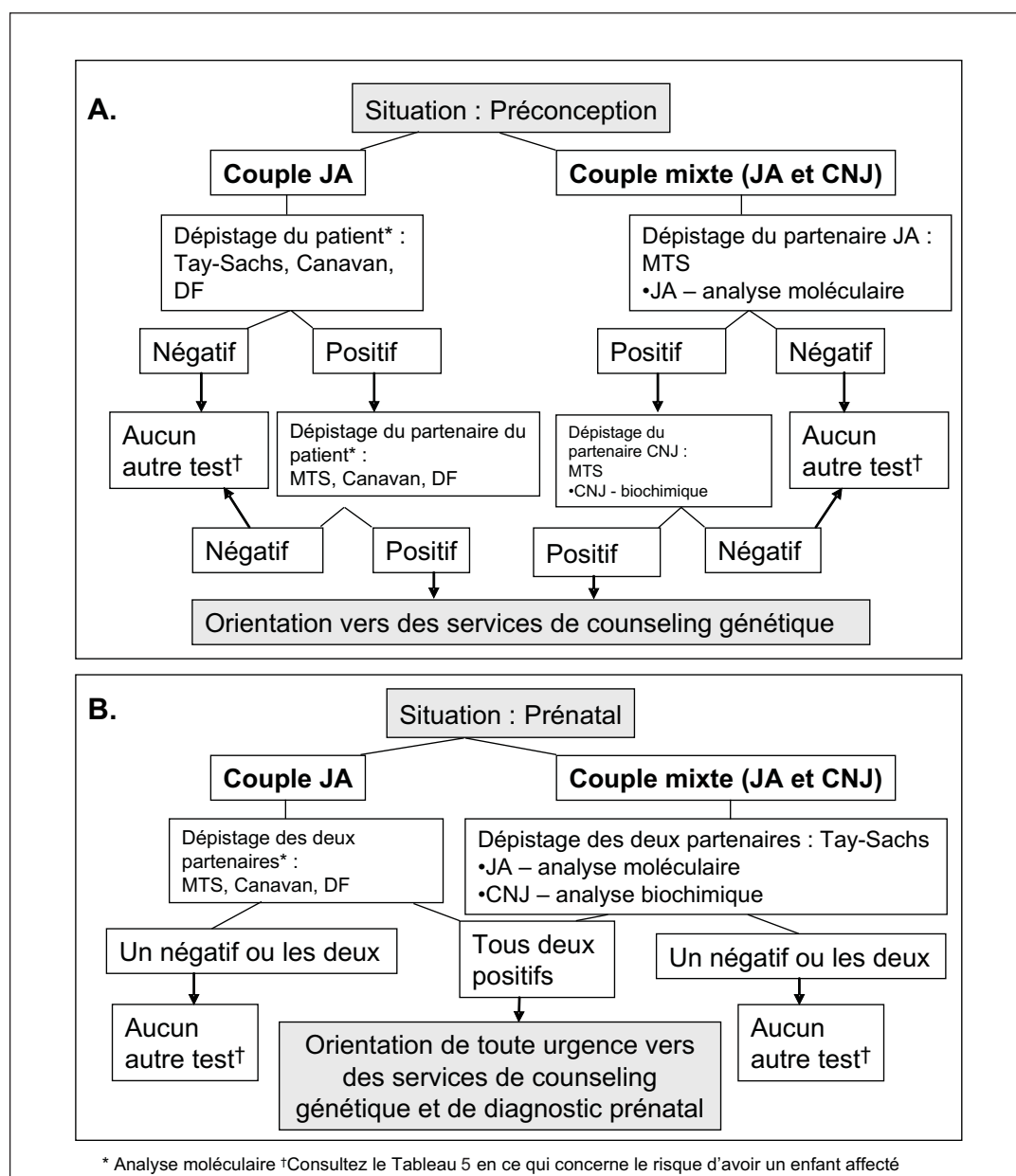
Parmi les autres éléments essentiels du dépistage des porteurs fondé sur la population, on trouve la participation volontaire, le consentement éclairé et la disponibilité d'un programme pédagogique public et professionnel. Chacune

des provinces doit concevoir ses propres dépliants en vue d'y inclure des renseignements propres à son régime de soins de santé, en ce qui a trait à la façon d'avoir accès au dépistage, ainsi que des renseignements généraux destinés aux patients et aux professionnels de la santé sur la maladie de Tay-Sachs, la maladie de Canavan et la dysautonomie familiale. Des exemples de tels renseignements sont disponibles auprès d'un certain nombre d'associations et d'établissements, tel que le site Web d'information du Conseil national des femmes juives du Canada⁴². Enfin, les médecins doivent être au courant du fait certaines personnes d'origine juive ashkénaze pourraient avoir fait l'objet d'un dépistage effectué conformément à l'approche *Dor Yeshorim* quant au dépistage des porteurs ou en feront l'objet. Le dépistage des porteurs est offert aux jeunes, sous réserve du consentement des parents. Tous les tests de dépistage sont effectués de façon confidentielle et chaque personne se voit attribuer un code numérique, sans toutefois être avisée du résultat des tests. Lorsqu'un mariage est envisagé, chacun des membres du couple doit fournir son code numérique et sa date de naissance; le programme leur indique alors s'ils sont compatibles (faible risque de maladie) ou non (porteurs de la même pathologie génétique). Lorsque les membres du couple ne sont pas compatibles, ils se voient offrir des services de counseling génétique. Ce programme a été mis sur pied pour répondre aux besoins de la communauté juive orthodoxe et a remporté un vif succès⁴³.

Recommandations

1. Le dépistage des porteurs de la MTS, (II-2A) de la maladie de Canavan et de la dysautonomie familiale

Figure 2 Approche envers le dépistage des porteurs en présence d'antécédents familiaux négatifs



JA : Juive ashkénaze; CNJ : Caucasiens n'étant pas d'origine juive; DF : Dysautonomie familiale; MTS : maladie de Tay-Sachs

devrait être offert aux couples d'origine juive ashkénaze. (III-A)

2. Le dépistage des porteurs d'autres troubles pour lesquels une fréquence accrue a été constatée chez les personnes d'origine juive ashkénaze (p. ex. syndrome de Bloom, anémie de Fanconi, maladie de Gaucher, glycogénose de type 1A, mucopolysaccharidose de type IV, maladie de Niemann-Pick de type 1A, FK) devrait être offert en présence d'antécédents familiaux positifs. (III-A)

3. Lorsque seulement un des membres du couple est d'origine juive ashkénaze, le dépistage ne devrait être offert que pour la MTS. (II-2A)

4. Lorsque seulement un des membres du couple est d'origine juive ashkénaze, le dépistage de la maladie de Canavan ou de la DF ne devrait pas être offert, et ce, en raison de la faible fréquence du statut de porteur et des limites du dépistage des porteurs (faible taux de détection chez les personnes n'étant pas d'origine juive ashkénaze). (III-D)

5. Lorsque les deux partenaires sont porteurs de la même pathologie autosomique récessive, ils courent un risque d'avoir un enfant affecté de l'ordre de 25 %. Ils devraient être orientés vers des services de counseling génétique, que ce soit avant la conception ou pendant la grossesse. Le diagnostic prénatal serait alors offert et effectué conformément à la décision éclairée de la patiente. Le diagnostic prénatal consisterait en une analyse de l'ADN effectuée à partir de cellules obtenues par biopsie des villosités chorales ou amniocentèse. (II-3A)

RÉFÉRENCES

- Chodirker BN, Cadrin C, Davies GAL, Summers AM, Wilson RD, Winsor EJT et coll. « Lignes directrices canadiennes sur le diagnostic prénatal : Indications génétiques pour un diagnostic prénatal », *J Soc Obstet Gynaecol Can*, vol. 23, 2001, p. 532–39.
- Kaback MM. « Population-based genetic screening for reproductive counseling: the Tay-Sachs disease model », *Eur J Pediatr*, vol. 159, suppl. 3, 2000, p. S192–S195.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. « Committee on Genetics. Committee Opinion. Screening for Tay-Sachs disease », *Int J Gynaecol Obstet*, vol. 152, 1996, p. 311–2.
- Bach G, Tomczak J, Risch N, Ekstein J. « Tay-Sachs screening in the Jewish Ashkenazi population: DNA testing is the preferred procedure », *Am J Med Genet*, vol. 99, 2001, p. 70–5.
- Matalon R, Michals K, Kaul R. « Canavan disease: from spongy degeneration to molecular analysis », *J Pediatr*, vol. 127, 1995, p. 511–7.
- Feigenbaum A, Moore R, Clarke J, Hewson S, Chitayat D, Ray PN et coll. « Canavan disease: carrier–frequency determination in the Ashkenazi Jewish population and development of a novel molecular diagnostic assay », *Am J Med Genet A*, vol. 124, 2004, p. 142–7.
- Sisternans EA, de Coe RFM, van Beerendonk HM, Tien Poll-The B, Kleijer WJ, van Oost BA. « Mutation detection in the aspartoacylase gene in 17 patients with Canavan disease: four new mutations in the non-Jewish population », *Eur J Hum Genet*, vol. 8, 2000, p. 557–60.
- Kaul R, Gao GP, Matalon R, Aloya M, Su Q, Jin M et coll. « Identification and expression of eight novel mutations among non-Jewish patients with Canavan disease », *Am J Hum Genet*, vol. 59, 1996, p. 95–102.
- Elpeleg ON, Shaag A. « The spectrum of mutations of the aspartoacylase gene in Canavan disease in non-Jewish patients », *J Inher Metab Dis*, vol. 22, 1999, p. 531–4.
- Zeng BJ, Wang ZH, Ribeiro LA, Leone P, De Gaspar R, Kim SJ et coll. « Identification and characterization of novel mutations of the aspartoacylase gene in non-Jewish patients with Canavan disease », *J Inher Metab Dis*, vol. 25, 2002, p. 557–70.
- Dong J, Edelmann L, Bajwa AM, Kornreich R, Desnick RJ. « Familial dysautonomia: detection of the *IKBKAP* IVS20^{+6T-C} and R696P mutations and frequencies among Ashkenazi Jews », *Am J Med Genet*, vol. 110, 2002, p. 253–7.
- Leyne M, Mull J, Gill SP, Cuajungco MP, Oddoux C, Blumenfeld A et coll. « Identification of the first non-Jewish mutation in familial dysautonomia », *Am J Med Genet*, vol. 118A, 2003, p. 305–8.
- Ellis NA, Ciocci S, Proytcheva M, Lennon D, Groden J, German J. « The Ashkenazi Jewish Bloom syndrome mutation *blm*^{ash} is present in non-Jewish Americans of Spanish ancestry », *Am J Hum Genet*, vol. 63, 1998, p. 1685–93.
- Roa BB, Savino CV, Richards CS. « Ashkenazi Jewish population frequency of the Bloom syndrome gene 2281Δ6ins7 mutation », *Genet Test*, vol. 3, 1999, p. 219–21.
- German J, Ellis N. « Bloom syndrome » : dans Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Valle D, éditeurs. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*, New York : McGraw-Hill, 2001, p.733–51.
- Tischkowitz MD, Hodgson SV. « Fanconi anaemia », *J Med Genet*, vol. 40, 2003, p. 1–10.
- Verlander PC, Kaporis A, Liu Q, Zhang Q, Seligsohn U, Auerbach AD. « Carrier frequency of the IVS4 + 4A – T mutation of the Fanconi anemia gene *FAC* in the Ashkenazi Jewish population », *Blood*, vol. 86, 1995, p. 4034–38.
- Meikle P, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. « Prevalence of lysosomal storage disorders », *JAMA*, vol. 281, 1999, p. 249–54.
- Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S et coll. « The frequency of lysosomal storage diseases in the Netherlands », *Hum Genet*, vol. 105, 1999, p. 151–6.
- Gaucher disease. Gene Tests* [site Web]. Disponible à : <http://www.geneclinics.org>. Consulté le 24 février 2006.
- Rake JP, ten Berge AM, Visser G, Verlind E, Niezen-Koning KE, Buys CHCM et coll. « Glycogen storage disease type 1a: recent experience with mutation analysis, a summary of mutations reported in the literature and a newly developed diagnostic flowchart », *Eur J Pediatr*, vol. 159, 2000, p. 322–30.
- Sun M, Goldin E, Stahl S, Falardeau JL, Kennedy JC, Acierno Jr JS et coll. « Mucopolipidosis type IV is caused by mutations in a gene encoding a novel transient receptor potential channel », *Hum Molec Genet*, vol. 9, 2000, p. 2471–8.
- Bargal R, Avidan N, Olender T, Ben Asher E, Zeigler M, Raas-Rothschild A et coll. « Mucopolipidosis type IV: novel *MCOLN1* mutations in Jewish and non-Jewish patients and the frequency of the disease in the Ashkenazi Jewish population », *Hum Mutat*, vol. 17, 2001, p. 397–402.
- Altarescu G, Sun M, Moore DF, Smith JA, Wiggs EA, Solomon BI et coll. « The neurogenetics of mucopolipidosis type IV », *Neurology*, vol. 59, 2002, p. 306–13.
- Schuchman EH, Miranda SRP. « Niemann-Pick disease: mutation update, genotype/phenotype correlations, and prospects for genetic testing », *Genet Test*, vol. 1, 1997, p. 13–9.
- Schuchman EH, Desnick RJ. « Niemann-Pick disease types A and B: acid sphingomyelinase deficiencies » : dans Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Valle D, éditeurs. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*, New York : McGraw-Hill, 2001, p. 3589–605.
- Watson MS, Cutting GR, Desnick RJ, Driscoll DA, Klinger K, Mennutti M et coll. « Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel », *Genet Med*, vol. 6, 2004, p. 387–91.
- Palomaki GE, FitzSimmons SC, Haddow JE. « Clinical sensitivity of prenatal screening for cystic fibrosis via CFTR carrier testing in a United States panethnic population », *Genet Med*, vol. 6, 2004, p. 405–14.
- Ashkenazi Jews. Wikipedia, The Free Encyclopedia*. Disponible à : <http://en.wikipedia.org/wiki/Ashkenazi>. Consulté le 1^{er} mars 2006.
- Sephardi Jews. Wikipedia, The Free Encyclopedia*. Disponible à : <http://en.wikipedia.org/wiki/Sephardi>. Consulté le 1^{er} mars 2006.
- Statistique Canada. Recensement du Canada de 2001. Disponible à : <http://www12.statcan.ca/francais/census01/home/index.cfm>. Consulté le 1^{er} mars 2006.
- Goodman RM. « Genetic disorders among Ashkenazi Jews », dans : *Genetic disorders among the Jewish people*, Baltimore and London : The Johns Hopkins University Press, 1979, p. 68–123.
- Whitney MA, Jakobs P, Kaback M, Moses RE, Grompe M. « The Ashkenazi Jewish Fanconi anemia mutation: incidence among patients and carrier frequency in the at-risk population », *Hum Mutat*, vol. 3, 1994, p. 339–341.

34. Ekstein J, Rubin BY, Anderson SL, Weinstein DA, Bach G, Abeliovich D et coll. « Mutation frequencies for glycogen storage disease 1a in the Ashkenazi Jewish population », *Am J Med Genet*, p. 129A, 2004, p. 162–4.
35. Wilson RD, Davies G, Desilets V, Reid GJ, Shaw D, Summers A et coll. « Le dépistage des porteuses de fibrose kystique durant la grossesse au Canada ». *J Soc Obstet Gynaecol Can*, vol. 24, 2002, p. 648–51.
36. ACOG Committee on Genetics. ACOG Committee Opinion. Number 298, August 2004. « Prenatal and preconceptional carrier screening for genetic diseases in individuals of Eastern European Jewish descent », *Obstet Gynecol*, vol. 104, 2004, p. 425–8.
37. Kronn D, Jansen V, Ostrer H. « Carrier screening for cystic fibrosis, Gaucher disease, and Tay-Sachs disease in the Ashkenazi Jewish population », *Arch Intern Med*, vol. 158, 1998, p. 777–81.
38. Vallance H, Ford, J. « Carrier testing for autosomal recessive disorders », *Crit Rev Clin Lab Sci*, vol. 40, 2003, p. 473–97.
39. NIH Technology Assessment Panel on Gaucher Disease. « Gaucher disease: current issues in diagnosis and treatment », *JAMA*, vol. 275, 1996, p. 548–53.
40. Andermann E, Scriver CR, Wolfe LS, Dansky L, Andermann F. « Genetic variants of Tay-Sachs disease: Tay-Sachs disease and Sandhoff's disease in French Canadians, juvenile Tay-Sachs disease in Lebanese Canadians, and a Tay-Sachs screening program in the French-Canadian population », dans : Kaback MM, Rimoin DL, O'Brien JS, éditeurs. *Tay-Sachs disease: screening and prevention*, New York : Alan R. Liss Inc, 1977, p. 161–88.
41. Hutton EM, Chodirker BM, McGillivray B, McLeod DR, Wilson RD, Winsor EJT. « Directives cliniques à l'intention des prestataires de soins de santé qui interviennent dans le dépistage et le diagnostic prénatals », *J Soc Obstet Gynaecol Can*, vol. 20, 1998, p. 871–77.
42. Conseil national des femmes juives du Canada [site Web de dépistage génétique]. Disponible à <http://www.whatsinyourgenes.com>. Consulté le 24 février 2006.
43. Kornreich R, Ekstein J, Edelmann L, Desnick RJ. « Premarital and prenatal screening for cystic fibrosis: experience in the Ashkenazi Jewish population », *Genet Med*, vol. 6, 2004, p. 415–20.
44. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. *Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique*, Ottawa (Ont.), Groupe Communication Canada Inc., 1994.