

LA PRÉVENTION DE CINQ MALADIES RÉCESSIVES
AU SAGUENAY-LAC-ST-JEAN :
VERS UNE APPROCHE POPULATIONNELLE

CADRE DE RÉFÉRENCE D'UN PROGRAMME DE PRÉVENTION

Corporation de recherche et d'action sur les maladies héréditaires
CORAMH
Février 2003

| <u>TABLE DES MATIÈRES</u> | page |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| INTRODUCTION | 5 |
| SOMMAIRE | 6 |
| 1. LA PROBLÉMATIQUE DES MALADIES HÉRÉDITAIRES RÉCESSIVES AU SAGUENAY-LAC-ST-JEAN | 8 |
| 2. LE RÔLE DE CORAMH DANS LE CADRE DU PROGRAMME DE PRÉVENTION | 10 |
| 2.1. Une mission élargie | 10 |
| 2.2. Un mandat régional | 10 |
| 3. LES MALADIES RETENUES DANS LE CADRE DU PROGRAMME DE PRÉVENTION | 12 |
| 3.1. La neuropathie sensitivomotrice héréditaire avec ou sans agénésie du corps calleux | 12 |
| 3.2. L'ataxie récessive spastique de Charlevoix-Saguenay | 12 |
| 3.3. La fibrose kystique du pancréas | 13 |
| 3.4. La tyrosinémie de type 1 | 14 |
| 3.5. L'acidose lactique par déficience en cytochrome oxydase | 15 |
| 4. LA PRÉVENTION DES MALADIES RÉCESSIVES AU SAGUENAY-LAC-ST-JEAN | 17 |
| 4.1. Les objectifs d'un programme de prévention | 17 |
| 4.2. Les composantes du programme au Saguenay–Lac-Saint-Jean | 18 |
| 4.3. Les facteurs prédictifs de la participation aux programmes | 19 |
| 4.4. L'historique des programmes mis en place dans différentes populations | 19 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.4.1. L'exemple de la maladie de Tay-Sachs | 19 |
| 4.4.2. L'exemple de la β -thalassémie | 20 |
| 4.4.3. L'exemple de la fibrose kystique | 20 |
| 4.5. L'historique des clientèles ciblées par des projets de prévention | 21 |
| 4.5.1. L'exemple du dépistage à l'école secondaire | 21 |
| 4.5.2. L'exemple du dépistage en début de grossesse | 21 |
| 5. LA PLACE DE LA GÉNÉTIQUE DANS LES POLITIQUES DE SANTÉ | 23 |
| 5.1. La tyrosinémie héréditaire de type I | 23 |
| 5.2. la fibrose kystique | 24 |
| 6. PRISE EN CHARGE RÉGIONALE : RESSOURCES DISPONIBLES AU SAGUENAY-LAC-ST-JEAN | 25 |
| 6.1. Les cliniques spécialisées | 25 |
| 6.2. Le service de conseil génétique et la clinique de diagnostic prénatal | 25 |
| 6.3. Les associations de personnes atteintes | 26 |
| 6.4. La corporation de recherche et d'action sur les maladies héréditaires | 27 |
| 7. ACCEPTABILITÉ SOCIALE | 28 |
| 7.1. Impact du recours au test de porteur de la tyrosinémie | 28 |
| 7.2. Étude sur l'impact psychosocial du test prédictif dans la dystrophie myotonique | 29 |
| 7.3. L'attitude de la population du Saguenay–Lac-Saint-Jean face à la génétique humaine et au dépistage génétique | 30 |
| 8. ENCADREMENT ÉTHIQUE | 32 |
| 8.1. Principes sur lesquels repose le projet | 32 |
| 8.1.1. Le consentement libre et éclairé | 32 |

| | |
|-----------------------------------------------------------|-----------|
| 8.1.2. L'accès à l'information | 32 |
| 8.1.3. La confidentialité et le respect de la vie privée | 32 |
| 8.2. Risques reliés à l'assurabilité et à l'employabilité | 32 |
| 8.3. Considérations pratiques | 33 |
| RÉFÉRENCES | 34 |

INTRODUCTION

Au cours de la dernière année, le conseil d'administration de la Corporation de recherche et d'action sur les maladies héréditaires (CORAMH) s'est fixée comme objectif de consolider sa mission pour l'ajuster aux nouveaux besoins exprimés par la population. En plus de sensibiliser, d'informer et d'éduquer, CORAMH s'est donnée comme mandat de prévenir l'apparition de nouveaux cas de maladies héréditaires dans la région notamment en favorisant un programme de prévention de cinq maladies récessives fréquentes au Saguenay–Lac-Saint-Jean.

En même temps, une démarche de réflexion sur la question du dépistage de porteurs dans la population a été initiée par les associations régionales de personnes atteintes de maladies héréditaires. Elles se sont elles aussi prononcées en faveur d'un programme de prévention des maladies héréditaires récessives qui les concernent. En juin 2002, une rencontre a réuni des représentants de CORAMH, des représentants des associations de personnes atteintes ainsi que des médecins, cliniciens et chercheurs qui oeuvrent dans le domaine des maladies héréditaires dans la région. Encore une fois, les discussions ont convergé dans le même sens : les participants se sont montrés fortement en faveur d'un programme de prévention de cinq maladies récessives fréquentes dans la région.

CORAMH s'est donc vu confier le mandat de consolider le partenariat régional en matière de prévention des maladies héréditaires en favorisant une approche de concertation avec les acteurs locaux et régionaux. L'organisme souhaite s'associer avec les autorités de la santé publique pour élaborer et soutenir un programme de prévention qui soit à la mesure des attentes des associations de personnes atteintes et qui réponde aux besoins de la population.

Plusieurs personnes ont participé à la rédaction du présent document : (en ordre alphabétique) Emmanuelle Bergeron, Diane Brassard, Daniel Ducharme, Catherine Laprise, Jean Mathieu, Michel Perron, Claude Prévost, Daniel Simard, Nicole Tremblay, Suzanne Veillette, Hélène Vézina et Anne Vigneault. Le document a été accepté à l'unanimité par une résolution du conseil d'administration de CORAMH tenu le 4 février 2003.

SOMMAIRE

La problématique de la région

Les maladies héréditaires constituent un problème important de santé publique au Saguenay–Lac-Saint-Jean. Cinq maladies récessives ont été retenues dans le cadre de ce programme de prévention pour leur fréquence, leur gravité et leur caractère incurable, la connaissance des mutations en cause et la disponibilité d'un test de dépistage fiable. Ces maladies sont la neuropathie sensitivomotrice héréditaire avec ou sans agénésie du corps calleux, l'ataxie récessive spastique de Charlevoix-Saguenay, la fibrose kystique, la tyrosinémie et l'acidose lactique congénitale. Quelque huit à dix enfants naissant chaque année dans la région sont atteints de l'une de ces cinq maladies héréditaires, ce qui représente une prévalence à la naissance d'environ 1 sur 312. On estime que le taux de porteur pour chacune de ces maladies récessives se situe entre 1 sur 15 à 1 sur 23.

Le programme proposé par CORAMH

Un programme de prévention des maladies récessives vise à identifier les porteurs de ces maladies avant qu'ils n'aient des enfants atteints. Il s'adresse aux personnes en âge de se reproduire. Le défi consiste à mettre en place des stratégies qui permettent de rejoindre cette population cible en prenant exemple sur des programmes du même type, comme dans les cas de la maladie de Tay-Sachs chez la population juive Ashkénaze, la β -thalassémie dans les pays méditerranéens et la fibrose kystique aux États-Unis.

Le programme de prévention des maladies récessives tel que suggéré par CORAMH devrait comporter trois étapes d'intervention :

- Familiariser la population visée et les intervenants de santé de première ligne avec les notions d'hérédité;
- Sensibiliser la population visée à la problématique des maladies héréditaires particulières avec leurs conséquences ainsi que sur le risque encouru par chacun de ses membres;
- Mettre en place un service de santé adéquat couplé à un service de conseil génétique pour rendre accessibles les tests de porteur et assurer le suivi psychosocial.

Ce programme devra également comporter un volet permettant d'évaluer les conditions d'implantation et les impacts de tels dépistages sur la population. Le programme de prévention de ces cinq maladies va certainement permettre de détecter un nombre élevé de porteurs dans la population testée, puisque le risque individuel d'être porteur de l'une ou l'autre de ces maladies se situe entre 20 et 24%. Par conséquent, la mise en place du programme devra assurer la présence d'intervenants de la santé compétents capables de répondre à la

demande de service qui s'en suivra et ce, sans entraîner une escalade exagérée des coûts.

Par son programme d'information diffusé depuis 20 ans dans les écoles, CORAMH détient une expérience précieuse qui assure déjà les étapes d'information et de sensibilisation auprès de la population au Saguenay–Lac-Saint-Jean. L'expertise de CORAMH devra être mise à contribution dans la planification du programme de prévention.

Politiques de santé, acceptabilité sociale et encadrement éthique

À la lumière des avancées de la recherche en génétique humaine et leurs nombreuses retombées, le projet de CORAMH s'insère dans les nouvelles politiques de santé tant au niveau régional, provincial qu'international. En effet, la Régie régionale de la Santé et des Services sociaux du Saguenay–Lac-Saint-Jean a désormais inscrit la génétique communautaire parmi les priorités d'action de son *Plan directeur régional en promotion-prévention de la santé, 2000-2003*. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS), par la voie du Human Genetics Programme appuie plusieurs programmes de contrôle de maladies héréditaires dont la prévalence est élevée, telles que la fibrose kystique.

Au cours des dernières années, trois études ont été menées au Saguenay–Lac-Saint-Jean pour tâter le pouls de la population en matière de prévention des maladies héréditaires : 1) un projet pilote visant à mesurer l'impact du recours au test de porteur dans la tyrosinémie, 2) une étude portant sur l'impact psychosocial du test prédictif dans la dystrophie myotonique et 3) une étude visant à connaître l'attitude de la population du Saguenay-Lac-St-Jean face à la génétique humaine et au dépistage génétique. Les résultats de ces enquêtes portent à croire qu'un projet de prévention de cinq maladies héréditaires n'entraînerait pas de conséquences psychosociales négatives sur la population. Il devrait cependant être précédé d'un conseil génétique pour favoriser une meilleure compréhension des maladies, de la probabilité d'être porteur et des conséquences des résultats des tests. CORAMH croit donc qu'un tel projet serait bien reçu et accepté par la population de la région.

Finalement CORAMH a aussi porté sa réflexion sur les implications éthiques associées à l'implantation d'un tel programme de prévention. Le consentement libre et éclairé dans la participation au programme de dépistage, l'accès à l'information, la confidentialité ainsi que le respect de la vie privée, par exemple en matière d'assurances et d'emplois sont des éléments de la plus haute importance qui devront être pris en considération avant le démarrage du programme de prévention.

1. LA PROBLÉMATIQUE DES MALADIES HÉRÉDITAIRES RÉCESSIVES AU SAGUENAY-LAC-ST-JEAN

Environ 280 000 personnes vivent au Saguenay-Lac-St-Jean. Selon certaines études (Pampalon et al 1993, Perron 1997), cette population présente une espérance de vie inférieure à celle de l'ensemble des Québécois, un excès de mortalité pour plusieurs causes de décès et une prévalence élevée de quelques maladies héréditaires. La population est relativement bien desservie en ce qui concerne les maladies et les affections courantes par un réseau de services de soins primaires, secondaires et tertiaires. Toutefois, la situation n'est pas aussi avancée pour le conseil génétique et le dépistage des maladies héréditaires.

Certaines des maladies héréditaires fréquentes dans la région sont transmises de façon autosomique récessive. Ces maladies peuvent être réparties selon qu'elles sont spécifiques ou non au Nord-Est québécois (Saguenay-Lac-St-Jean, Charlevoix, Côte-Nord). Dans le groupe des maladies spécifiques, on retrouve l'ataxie récessive spastique de Charlevoix-Saguenay et la neuropathie sensitivomotrice avec ou sans agénésie du corps calleux. Parmi les maladies non spécifiques mais à prévalence élevée, on retrouve la fibrose kystique, la tyrosinémie, et l'acidose lactique congénitale par déficit en cytochrome-c-oxydase.

Toutes ces maladies sont associées à une morbidité sévère, à une espérance de vie largement inférieure à la population en général, à de graves conséquences pour les personnes atteintes et les membres de leurs familles ainsi qu'à des coûts sociaux très importants. Presque aucun traitement curatif n'est actuellement disponible pour ces maladies héréditaires.

La plupart de ces maladies récessives présentent un taux de porteur d'environ 1 sur 20 dans la population du Saguenay-Lac-St-Jean (voir le tableau 1, page 16). Le fait d'être porteur de ces gènes délétères ne confère pas la maladie, mais constitue un risque au moment de la reproduction lorsque les deux conjoints sont porteurs. En effet, la maladie ne s'exprime que dans la forme homozygote, c'est-à-dire que l'enfant atteint porte les deux gènes, l'un venant de son père et l'autre de sa mère.

Les travaux menés en génétique humaine depuis plus de trente ans sur la population québécoise nous permettent aujourd'hui de penser que le Saguenay-Lac-St-Jean ne compte pas plus de maladies héréditaires que d'autres régions du Québec et du Canada, mais que ces maladies se présentent selon un profil particulier. En effet, c'est une concentration de quelques maladies héréditaires ayant une fréquence très élevée qui caractérise la région (l'inverse est aussi observé, certaines maladies fréquentes ailleurs sont quasi inexistantes dans la région). Dans le cas des maladies récessives, la situation entraîne aussi un nombre élevé d'individus porteurs d'allèles associés à ces maladies, d'où le nombre important d'enfants atteints. Dans une population plus hétérogène, la

probabilité que les deux membres, partenaires d'un couple soient porteurs d'allèles associés à la même maladie est beaucoup plus faible.

Contrairement au mythe couramment répandu, la prévalence plus élevée de ces génopathies dans la région n'est absolument pas associée à un niveau de consanguinité élevé au sein de la population. Une étude récente portant sur la consanguinité calculée sur une profondeur de six générations dans 26 régions ou sous-régions du Québec, a montré qu'au Saguenay-Lac-Saint-Jean, le coefficient moyen de consanguinité figurait parmi les plus bas de la province (Tremblay et al 2002).

La prévalence plus élevée de certaines maladies héréditaires au Saguenay-Lac-St-Jean s'explique plutôt par l'histoire de son peuplement qui se caractérise par un « effet fondateur » (Bouchard et al 1988, Bouchard et al 1990). Des travaux portant notamment sur la formation de la population québécoise ont montré qu'un nombre relativement restreint d'individus, provenant majoritairement du nord-ouest de la France, se sont installés en Nouvelle-France aux 17^e et 18^e siècles. Par la suite, la population a connu une croissance rapide, grâce à un taux de natalité très élevé. À partir du 19^e siècle, cet accroissement a entraîné le peuplement de nouvelles régions à partir de régions de peuplement plus ancien. C'est le cas du Saguenay qui a été peuplé en majorité par des individus venus de la région de Charlevoix. Pour des raisons d'organisation sociale qui ont favorisé l'enracinement et la reproduction des familles d'origine charlevoisienne, certains gènes introduits à l'époque de la Nouvelle-France et implantés dans la région de Charlevoix ont vu leur fréquence augmenter considérablement dans la population saguenéenne.

Ces phénomènes expliquent certains traits d'homogénéité génétique de la population de ces régions. Ainsi, pour plusieurs maladies héréditaires retrouvées au Saguenay-Lac-St-Jean, une ou quelques mutations caractérisent un pourcentage très élevé des cas connus. C'est le cas entre autres pour la tyrosinémie, l'ataxie de Charlevoix-Saguenay, la neuropathie sensitivomotrice et l'acidose lactique congénitale.

On s'entend aujourd'hui pour dire que les maladies héréditaires constituent un problème important de santé publique dans la région. En comptant seulement les cinq maladies retenues dans le cadre du programme de prévention, on peut estimer que quelque huit à dix enfants naissant chaque année dans la région sont atteints de l'une ou l'autre de ces maladies, ce qui représente une prévalence à la naissance d'environ 1 sur 312. On estime donc que le taux de porteur pour chacune de ces maladies récessives est de l'ordre de 1 sur 15 à 1 sur 23. La prévention de ces génopathies passe nécessairement par une information adéquate auprès de la population, plus particulièrement auprès des personnes en âge de procréer et entre autres par l'identification des porteurs au sein de la population.

2. LE RÔLE DE CORAMH DANS LE CADRE DU PROGRAMME DE PRÉVENTION

Avec les avancées de la génétique humaine et leurs nombreuses retombées en matière de médecine génétique, CORAMH a été appelée, au cours des dernières années, à élargir sa mission pour soutenir la réalisation de projets de dépistage familial en cascade dans le cas de quelques maladies récessives (par exemple la tyrosinémie) ou dominantes (par exemple la dystrophie myotonique). CORAMH a ainsi contribué à faire la promotion des tests de dépistage de porteur dans la communauté.

2.1. Une mission élargie

Au cours de l'année 2002, le conseil d'administration de CORAMH s'est fixé comme objectif de consolider la mission de l'organisme pour l'ajuster aux nouveaux besoins exprimés par la population, notamment à travers les préoccupations et aspirations légitimes de diverses associations de malades déjà associées à CORAMH depuis plusieurs années.

C'est ainsi qu'une démarche de réflexion intensive entamée au printemps 2002 a conduit les administrateurs de CORAMH à préciser la mission de l'organisme. En plus de sensibiliser et d'informer, CORAMH vise maintenant à prévenir l'apparition de nouveaux cas de maladies héréditaires dans la région.

De manière plus concrète, les administrateurs ont convenu, de façon unanime, d'œuvrer à la prévention des maladies héréditaires, notamment en favorisant un programme de dépistage de cinq maladies génétiques récessives fréquentes au Saguenay-Lac-Saint-Jean, et ce en concertation et en partenariat avec les associations de personnes atteintes concernées. À cette fin, quatre rencontres ont eu lieu avec les responsables de ces différents groupes. Les médecins spécialistes responsables des cliniques médicales dispensant les services de dépistage, de diagnostic et de suivi aux familles et aux individus atteints ou à risque ont également participé à ces rencontres. Deux éthiciens du Groupe de recherche en bioéthique du Cégep de Chicoutimi ont aussi présenté leur point de vue sur la question du dépistage de porteur. Ils ont offert leur collaboration pour des discussions futures.

2.2. Un mandat régional

Suite aux différentes rencontres, CORAMH s'est vu confier le mandat de consolider le partenariat régional en matière de dépistage de maladies héréditaires en favorisant une approche de concertation avec les acteurs locaux et régionaux. Fort de ce mandat, l'organisme souhaite s'associer avec les autorités de la santé publique pour élaborer et soutenir un programme de dépistage qui soit à la mesure des attentes des associations de malades et qui réponde aux besoins de la population, dans le respect des missions respectives

des établissements de santé de la région. Ce programme devra également comporter un volet permettant d'évaluer les conditions d'implantation et les impacts de tels dépistages sur la population.

Dans le cadre du programme de prévention des cinq maladies héréditaires récessives incurables, CORAMH servira d'organisme de soutien, notamment via son site Internet pour la diffusion d'information, par la production d'outils pédagogiques portant sur les maladies héréditaires récessives destinés au grand public et par la diffusion d'information auprès des associations de personnes atteintes de maladies héréditaires.

3. LES MALADIES RETENUES DANS LE CADRE DU PROGRAMME DE PRÉVENTION

Cinq maladies récessives ont été retenues dans le cadre de ce programme de prévention pour différentes raisons : 1) leur fréquence est particulièrement élevée dans la population du Saguenay-Lac-St-Jean; 2) ce sont des maladies graves et souvent incurables; 3) les mutations responsables de ces maladies sont maintenant connues; 4) un test de dépistage fiable est disponible pour identifier les porteurs de ces mutations. Enfin, la collaboration et le soutien des associations de personnes atteintes de ces maladies sont déterminantes dans le succès du programme.

3.1. La neuropathie sensitivomotrice héréditaire avec ou sans agénésie du corps calleux

La neuropathie sensitivomotrice héréditaire avec ou sans agénésie du corps calleux se manifeste dès la première année de vie par une hypotonie et un retard moteur. La marche n'est acquise que vers l'âge de 3 ou 4 ans et souvent avec l'aide d'appareils. Les enfants atteints présentent une déficience intellectuelle légère à modérée et un retard de langage. À l'adolescence, la faiblesse musculaire progressive entraîne des difficultés croissantes à se déplacer et rend nécessaire l'utilisation d'un fauteuil roulant. Des épisodes dépressifs ou psychotiques apparaissent chez plusieurs sujets au début de l'âge adulte. L'espérance de vie est réduite et le décès survient souvent entre 30 et 40 ans, suite à des complications respiratoires. Depuis l'identification du gène responsable de la maladie en 2002, le diagnostic peut maintenant être confirmé par une analyse moléculaire.

Il n'existe malheureusement aucun traitement curatif à cette maladie. La prise en charge et le suivi des patients sont assurés par une équipe multidisciplinaire. Des interventions chirurgicales orthopédiques sont parfois nécessaires pour maintenir la possibilité de marcher et pour corriger la scoliose. Tous ces enfants sont scolarisés en milieu spécialisé. En raison du caractère progressif de l'atteinte motrice, de la déficience intellectuelle et de l'atteinte psychiatrique, ces patients demeurent dépendants toute leur vie.

Une centaine d'enfants et de jeunes adultes sont atteints de la maladie dans la région et une personne sur 23 est porteuse du gène. L'identification du gène en 2002 a permis d'observer une grande homogénéité dans la population, puisque une mutation principale explique plus de 99% des cas (Howard et al 2002). Un test de porteur est maintenant disponible depuis l'automne 2002.

3.2. L'ataxie récessive spastique de Charlevoix-Saguenay

L'ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay est une maladie qui touche la moelle épinière et les nerfs périphériques. Il en découle un manque d'équilibre à la

marche entraînant des chutes fréquentes, de la raideur (spasticité) des jambes, un manque de coordination des mouvements des bras (ataxie), de la difficulté à prononcer les mots (dysarthrie) ainsi qu'un langage lent et pâteux. Une faiblesse musculaire s'installe progressivement au niveau des bras et des jambes entraînant une déformation des pieds et des mains. La maladie n'affecte pas les capacités intellectuelles. La personne atteinte ainsi que son entourage doivent s'adapter à une perte d'autonomie progressive. Au cours des premières années de vie, on n'observe aucun retard moteur; cependant, le manque d'équilibre apparaît dès l'apprentissage de la marche. La maladie est peu apparente pendant l'enfance, mais dès la vingtaine, la personne ataxique commence à utiliser une canne pour se déplacer.

Vers 30-40 ans, la majorité des personnes atteintes d'ataxie utilisent un fauteuil roulant pour se déplacer sur de longues distances. Les personnes atteintes d'ataxie présentent une déficience physique qui influence souvent l'intégration à l'école, au travail, dans les loisirs et à un groupe d'appartenance. L'espérance de vie des individus atteints est légèrement inférieure à celle de la population en général; enfin, la maladie est invalidante et incurable.

L'ataxie de Charlevoix-Saguenay est, comme son nom l'indique, observée uniquement chez les personnes originaires du Saguenay—Lac-St-Jean et de Charlevoix. Environ 250 personnes en sont atteintes et le taux de porteur est de 1 personne sur 22. Le gène responsable de la maladie est identifié depuis 2000. On observe une grande homogénéité dans la population, puisque deux mutations expliquent plus de 96,3% des cas (Mercier et al 2001). Un test de porteur est disponible depuis 2001.

3.3. La fibrose kystique du pancréas

La fibrose kystique affecte principalement les poumons et le système digestif. Elle se caractérise par une production anormale des sécrétions produisant un mucus épais et collant, créant ainsi un environnement fertile pour l'infection. Les glandes à mucus se retrouvent surtout au niveau du système respiratoire et du système digestif. Ainsi, la fibrose kystique atteint principalement les poumons; les mucosités épaisses obstruent les bronchioles et entravent la respiration. L'air est emprisonné dans les bronchioles et certaines parties du poumon peuvent ainsi être bloquées. Des bactéries risquent alors de s'accumuler et de causer de l'infection.

Au niveau du système digestif, les mucosités épaisses bloquent les petits canaux du pancréas, empêchant l'écoulement des enzymes nécessaires à la digestion. La croissance de l'enfant peut être ralentie par la difficulté d'assimilation des substances nutritives.

La fibrose kystique est une maladie dont le pronostic varie en fonction du degré d'atteinte. Après un diagnostic précoce, la qualité de vie s'améliore beaucoup

grâce aux soins appropriés et aux examens médicaux réguliers. Les premières années sont les plus difficiles, suscitant de l'inquiétude et un changement dans les habitudes de vie de la famille. En effet, les soins requis pour les enfants nécessitent beaucoup d'énergie de la part des parents. Certains enfants sont hospitalisés à plusieurs reprises au cours de la même année. Avec le temps, s'installe un nouvel équilibre dans la famille. Le jeune devient plus autonome; il poursuit ses études, fait du sport, et s'adonne à ses propres activités. Les personnes atteintes de fibrose kystique voient cependant leur santé se détériorer petit à petit. Vers l'âge de 30 ans, leurs capacités pulmonaires ont souvent beaucoup diminué. Elles doivent alors considérer la possibilité d'une transplantation pulmonaire qui représente parfois la seule chance d'augmenter leur espérance de vie.

Dans la région du Saguenay—Lac-St-Jean, la fibrose kystique atteint plus de 115 personnes. Une personne sur 15 porte le gène de la maladie dans cette région alors que le taux de porteur est de une personne sur 25 au Québec et au Canada. Plusieurs centaines de mutations ont été identifiées depuis les dix dernières années dans le monde. La population de la région présente une certaine homogénéité génétique, puisque cinq mutations expliquent plus de 95,9% des cas observés (De Braekeleer et al 1998).

3.4. La tyrosinémie de type 1

La tyrosinémie est une maladie qui affecte le foie et les reins. Elle se caractérise, chez la personne atteinte, par l'absence d'une enzyme normalement produite par le foie, la fumaryl-acéto-acétate-hydrolase. Cette enzyme est responsable de la transformation métabolique de la tyrosine, un acide aminé présent dans la plupart des protéines animales et végétales. La maladie cause une accumulation de déchets qui endommagent le foie et les reins, entraînant ainsi une dégénérescence lente de ces organes, ainsi que des crises neurologiques. Cette maladie héréditaire métabolique est dépistée chez tous les nouveau-nés au Québec depuis plus de trente ans.

L'enfant atteint doit suivre un régime alimentaire rigoureux et subir des contrôles réguliers de son taux de tyrosine. En effet, le traitement repose sur une diète à faible teneur en tyrosine et en phénylalanine ainsi que la prise de suppléments vitaminés. Selon les résultats sanguins de l'enfant, le service diététique établit avec les parents, les stratégies alimentaires à suivre. L'évolution clinique de la maladie a été considérablement améliorée par l'arrivée d'un nouveau médicament qui empêche l'aggravation de la maladie, le NTBC. L'expérience avec le NTBC est encore limitée mais les résultats actuels sont extrêmement encourageants. Toutefois, si la santé se détériore, la greffe du foie permet une correction permanente de la situation. L'espoir actuel réside dans la possibilité qu'offre le NTBC d'éviter la greffe et de faire en sorte qu'avec la diète, l'enfant puisse grandir jusqu'au jour où la thérapie génique sera disponible.

Dans la région du Saguenay—Lac-St-Jean et de Charlevoix, un individu sur 21 est porteur du gène responsable de la maladie. Depuis la découverte de la maladie par le Dr Jean Larochelle en 1965, environ 150 enfants en sont décédés. Chaque année, un à trois enfants naissent atteints de tyrosinémie. En 2003, une trentaine d'enfants et jeunes adultes sont atteints de la maladie. Un test de dépistage de porteur est disponible depuis 1996. Les recherches en biologie moléculaire ont permis d'établir qu'une seule mutation explique 95,4% des cas (Poudrier et al 1996).

3.5. L'acidose lactique par déficience en cytochrome oxydase

L'acidose lactique congénitale est causée par l'insuffisance d'une enzyme dans l'organisme humain, la cytochrome oxydase. Le rôle de cette enzyme est de fournir de l'énergie aux milliards de cellules qui constituent le corps humain. L'enzyme est diminuée ou absente dans plusieurs organes (reins, muscles, cerveau), mais c'est surtout dans le foie que cette absence est importante.

Lorsque cette enzyme est diminuée chez l'enfant, plusieurs manifestations peuvent être observées : l'enfant est plus mou que la normale, il s'assoit et marche plus tardivement. Au cours d'une infection, la demande d'énergie du corps est augmentée. Si l'enzyme cytochrome oxydase est manquante, une baisse d'énergie survient et s'accompagne d'un déséquilibre sanguin qui entraîne « l'acidose » (le sang plus acide). Si ce déséquilibre est important, l'enfant peut parfois décéder.

Présentement, il n'existe pas de traitement capable de guérir l'acidose lactique congénitale. Certains aspects du traitement, principalement la nutrition et le contrôle des épisodes d'infection, permettent toutefois une meilleure qualité de vie. Il est indispensable que les enfants atteints reçoivent toutes les calories nécessaires à une croissance normale. Lorsque l'enfant atteint fait de la fièvre, présente de la toux, une gastro-entérite ou lorsque son état général se détériore, il faut consulter un médecin sans tarder. Une hospitalisation immédiate pourra alors être nécessaire afin de contrôler ou d'éviter une crise d'acidose. De nouveaux médicaments sont actuellement à l'étude et le temps permettra d'en évaluer l'efficacité.

Au Saguenay—Lac-Saint-Jean, on estime qu'environ une personne sur 23 est porteuse du gène de l'acidose lactique congénitale. Environ une dizaine d'enfants sont présentement atteints de la maladie; cependant, près de quatre-vingt en sont décédés au cours des vingt dernières années. L'identification du gène a été annoncée en janvier 2003; deux mutations sont responsables de 99% des cas (Mootha et al 2003). Un test de porteur est maintenant disponible.

Le tableau suivant présente la prévalence et le taux de porteur des maladies récessives incurables au Saguenay—Lac-Saint-Jean.

Tableau 1 : Prévalence, taux de porteur et nombre présumé de porteurs des cinq maladies récessives visées par le programme de prévention

| Maladie | Prévalence à la naissance | Taux de porteur | Nombre présumé de porteurs au SLSJ |
|-------------------------------|----------------------------------|------------------------|-------------------------------------------|
| Fibrose kystique | 1 /891 | 1/15 | 20 000 |
| Tyrosinémie | 1 /1 846 | 1/21 | 14 200 |
| Ataxie de Charlevoix-Saguenay | 1 /1 932 | 1/22 | 13 600 |
| Neuropathie sensitivomotrice | 1 /2 117 | 1/23 | 13 000 |
| Acidose lactique | 1 /2 063 | 1/23 | 13 000 |

Source : De Braekeleer et al 1993; De Braekeleer et al 1993; Morin et al 1993; Rozen et al 1992; De Braekeleer et al 1990

Tableau 2 : Année d'identification du gène et disponibilité du test de porteur pour les cinq maladies récessives visées par le programme de prévention

| Maladie | Année d'identification du gène | Année de disponibilité du test de porteur |
|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Fibrose kystique | 1989 | 1990 |
| Tyrosinémie | 1994 | 1996 |
| Ataxie de Charlevoix-Saguenay | 2000 | 2001 |
| Neuropathie sensitivomotrice | 2002 | 2002 |
| Acidose lactique | 2003 | 2003 |

4. LA PRÉVENTION DES MALADIES RÉCESSIVES AU SAGUENAY-LAC-ST-JEAN

4.1 Les objectifs d'un programme de prévention

Le concept de prévention des maladies récessives amène essentiellement à la possibilité d'identifier les personnes et les couples à risque d'avoir un enfant atteint, afin qu'ils puissent faire des choix en terme de planification familiale. Certains choix permettent d'éviter la conception d'enfants atteints : le recours au don de gamètes, l'adoption, la sélection du partenaire ou encore la décision de ne pas avoir d'enfant. D'autres choix empêchent la naissance d'enfants atteints : le recours à l'interruption de la grossesse suite au diagnostic prénatal ou la sélection d'embryons par diagnostic préimplantatoire (Ten Kate 2002).

Actuellement, lorsqu'un test de porteur fiable pour une maladie récessive est mis au point, ce test est d'abord offert aux membres des familles touchées par cette maladie. Les membres de ces familles connaissent en général intimement la maladie et leur risque d'être porteur est élevé. Lorsque la fréquence d'un gène récessif est élevée dans l'ensemble de la population, ce type d'approche familiale ne parvient à identifier qu'une faible proportion des porteurs dans cette population, soit entre 4 et 13% (Krawczak et al 2001). La majorité des couples porteurs ne sont pas informés de leur risque à moins d'avoir un enfant atteint. Dans un tel cas, il y a un intérêt certain à envisager le dépistage des porteurs dans l'ensemble de la population.

Un tel programme de prévention des maladies récessives s'adresse aux personnes en âge de se reproduire. Le défi consiste à mettre en place des stratégies qui permettent de rejoindre ces personnes avant qu'elles n'aient des enfants. La littérature en génétique indique que la population dans son ensemble se dit habituellement favorable à la prévention des maladies graves, qu'elles soient héréditaires ou non. Il en va autrement lorsqu'on regarde les taux de participation aux divers programmes de prévention. En discutant de la mise en place d'un programme de dépistage préconceptionnel des porteurs de la fibrose kystique, Poppelaars et al (2002) ont identifié les obstacles suivants: (1) la difficulté de rejoindre la population en âge de se reproduire; (2) les connaissances limitées de cette population concernant les maladies récessives (la fibrose kystique dans ce cas); (3) l'absence de consultation médicale avant la conception; (4) la surcharge relative de travail des médecins de famille et leur manque de formation en génétique.

Certaines données sociodémographiques peuvent servir de modèle pour établir un programme de prévention des maladies récessives. Au Québec, l'âge moyen des femmes à l'accouchement d'un premier enfant est de 27 ans et 50% des enfants naissent de parents qui ne sont pas mariés. Une étude américaine (Adams et al 1993) a permis d'interroger les mères quelques 3 à 6 mois après leur accouchement; les résultats ont montré que 60% des grossesses étaient

planifiées, 30% étaient envisagées mais survenues plus tôt que prévu et 10% n'étaient pas prévues. Santé Canada dans sa plus récente publicité (2002) pour inciter les femmes en âge de procréer à prendre un supplément d'acide folique mentionne que la moitié des grossesses sont non planifiées. Comme l'ont discuté certains auteurs (Bowman 1998), il semble donc qu'il faille user d'imagination dans l'élaboration des stratégies pour rejoindre l'ensemble de la population en âge de procréer.

4.2 Les composantes du programme au Saguenay–Lac-Saint-Jean

Le programme de prévention des maladies récessives tel que suggéré par CORAMH devrait comporter trois étapes d'intervention. Une première étape concerne l'information qui s'adresse d'une part à la population visée par le programme et d'autre part aux intervenants de santé de première ligne. Cette étape consiste à familiariser la population avec les notions d'hérédité. Une seconde étape vise la sensibilisation à la problématique des maladies héréditaires particulières à la population et pour lesquelles le programme de prévention est mis en place. Elle veut essentiellement familiariser la population avec les conséquences de ces maladies héréditaires et avec le risque encouru par chacun de ses membres. La troisième étape concerne l'offre du test de porteur; elle prévoit 1) la mise en place d'un service de santé accessible à tous (population en âge de se reproduire); 2) l'assurance que la participation au programme demeurera volontaire, non obligatoire et que la confidentialité sera respectée; 3) un service de conseil génétique (consentement libre et éclairé) et de suivi psychosocial; 4) l'exercice d'un contrôle de qualité des tests de laboratoire. Ce programme devra également comporter un volet permettant d'évaluer les conditions d'implantation et les impacts de tels dépistages sur la population.

Le programme de prévention mis de l'avant au Saguenay–Lac-Saint-Jean concerne la prévention de cinq maladies récessives à la fois. Les écrits médicaux n'ont pas rapporté d'expérience semblable dans d'autres populations, exception faite de la population juive ashkénaze (Jansen et al 2002). Certaines caractéristiques d'un tel programme méritent une attention particulière : 1) l'information à transmettre concerne cinq maladies dont la symptomatologie, l'évolution et le pronostic diffèrent considérablement; 2) la prévalence de chacune de ces maladies et le risque global doivent être présentés; 3) des données complexes doivent être rendues accessibles et compréhensibles par la population visée.

Par son programme d'information diffusé depuis 20 ans dans les écoles, CORAMH détient une expérience précieuse qui assure déjà les étapes d'information et de sensibilisation auprès de la population au Saguenay–Lac-Saint-Jean. Sa diffusion a un impact restreint en raison du nombre de personnes rencontrées annuellement (environ 3 000); aussi, son programme s'adresse peu aux intervenants de santé de première ligne tels que les médecins. Il y a un

besoin d'élargir ce programme à une plus grande clientèle et d'ajouter d'autres sources d'information et de sensibilisation. À cette occasion, l'expertise de CORAMH devra être mise à contribution dans la planification du programme de prévention.

Le programme de prévention des cinq maladies va certainement permettre de détecter un nombre élevé de porteurs dans la population testée, puisque le risque individuel d'être porteur de l'une ou l'autre de ces maladies correspond presque à l'addition des taux de porteur des maladies concernées, c'est-à-dire entre 20 et 24%. Par conséquent, la mise en place du programme devra assurer la présence d'intervenants de la santé compétents capables de répondre à la demande de service qui s'en suivra et ce, sans entraîner une escalade exagérée des coûts.

4.3 Les facteurs prédictifs de la participation aux programmes

Comme il le sera démontré dans la section qui suit, les taux de participation aux programmes de prévention de maladies récessives sont influencés à la hausse par la présence d'une grossesse ou par la disponibilité immédiate d'un test. D'autres facteurs exercent également une influence. Le manque de connaissances sur la maladie ou le manque de compréhension de son caractère héréditaire influencent à la baisse la demande de test. Les perceptions individuelles sont également importantes: niveau du risque personnel, sévérité de la maladie, bénéfices encourus, barrières individuelles à l'action. Enfin, les mécanismes émotifs et les habiletés impliquées dans la capacité qu'a une personne de s'adapter à la menace ou au risque de la maladie jouent également un rôle dans la prise de décision et l'action préventive (Decruyenaere et al 1998). Enfin, on ne peut sous-estimer l'influence des croyances religieuses, l'opposition à l'avortement et la crainte d'une perte d'assurabilité.

4.4 L'historique des programmes mis en place dans différentes populations

Dans certaines populations, la prévention des maladies récessives a débuté par le dépistage des porteurs grâce à des analyses biochimiques ou hématologiques. Ces programmes de prévention visaient des populations à risque élevé en raison du taux de porteur qu'on y retrouve.

4.4.1 L'exemple de la maladie de Tay-Sachs

Le programme de prévention de la maladie de Tay-Sachs a débuté aux États-Unis en 1971. Ce programme a reçu l'approbation à la fois de la population juive Ashkénaze, des médecins appartenant à ce groupe et des rabbins. Les premières séances de dépistage à grande échelle ont été annoncées à grand renfort de publicité auprès des groupes religieux et des associations juives dans les principales villes nord-américaines; elles ont connu un grand succès.

Plusieurs villes ont ensuite mis en place des cliniques hebdomadaires de dépistage. Une proportion croissante de femmes qui demandent le test sont référées par un obstétricien au début de leur grossesse. À Montréal, un programme s'adresse spécifiquement aux écoles du secondaire où le nombre d'étudiants d'origine juive le justifie. Après 30 ans de dépistage en Amérique du Nord, il y a eu une baisse de 90% des cas annuels de Tay-Sachs chez les Juifs (Kaback 2001).

4.4.2 L'exemple de la β -thalassémie

Les programmes de prévention de la β -thalassémie dans les pays méditerranéens ont débuté vers 1974. Ils ont remporté un succès remarquable, entre autres dans les îles de Chypre et de Sardaigne. Après 20 ans de dépistage, 94% des cas ont été évités en Sardaigne (Cao 1994). L'historique des stratégies déployées dans les programmes de dépistage de cette maladie, met en évidence toutes les approches mises à contribution. Au milieu des années 70, la demande de tests provenait principalement des femmes enceintes; quelques dix années plus tard, un nombre croissant de demandes provenaient de personnes célibataires et de couples sans enfant. De vastes campagnes de publicité ont sensibilisé l'ensemble de la population au taux de porteur très élevé de cette maladie (12% en Sardaigne). Chaque porteur identifié était chargé de transmettre l'information à ces proches parents. La formation des intervenants de santé de première ligne a été importante, entre autres pour les médecins de famille, les obstétriciens, les pédiatres, les sages-femmes et les infirmières en santé publique (y compris dans les écoles et les industries). Il semble que l'utilisation de toutes ces stratégies sur une longue période de temps ait créé une tradition de recours aux tests génétiques dans les populations de ces pays.

4.4.3 L'exemple de la fibrose kystique.

La découverte du gène de la fibrose kystique en 1989 a lancé le débat de la pertinence de mettre sur pied des programmes de prévention de cette maladie auprès des populations blanches d'origine caucasienne. Plusieurs projets pilotes ont été effectués principalement dans les pays d'Europe de l'Ouest et aux États-Unis. Certains projets s'adressaient aux femmes enceintes; d'autres prévoyaient le test pour les deux membres du couple. D'autres études visaient à rejoindre les personnes avant la grossesse par une invitation au test faite par le courrier ou par contact personnel avec un professionnel de la santé. Les taux de succès ont été très variables. Decruyenaere et al (1998) ont présenté une excellente recension des écrits à ce sujet.

En octobre 2001, l'American College of Obstetricians and Gynecologists, en collaboration avec l'American College of Medical Genetics, a lancé un programme de dépistage préconceptionnel et prénatal des porteurs de la fibrose kystique aux États-Unis. Cette association a demandé à ses membres (presque 40 000) d'intégrer dans leur pratique l'offre du test de porteur de la fibrose

kystique aux personnes qui les consultent pour des soins préconceptionnels ou prénataux. Il est trop tôt pour connaître les retombées de ce programme; il est également trop tôt pour savoir si les obstétriciens et gynécologues ont suivi les recommandations émises par leur association (McAdoo et al 2002).

4.5 L'historique des clientèles ciblées par des projets de dépistage

4.5.1 L'exemple du dépistage à l'école secondaire

Certaines études ont suggéré d'offrir les tests de porteur de gènes récessifs aux étudiants de la fin du secondaire. L'école étant obligatoire jusqu'à 16 ans au Québec, le milieu scolaire offre l'avantage de pouvoir combiner l'aspect éducatif du programme et l'accessibilité à la population avant la grossesse. De plus, les adolescents québécois peuvent légalement signer une autorisation de test à partir de l'âge de 14 ans.

Dans la région de Montréal, deux programmes de dépistage des porteurs de la maladie de Tay-Sachs et de la β -thalassémie sont en vigueur depuis 1973 et 1980. Ces programmes de prévention sont offerts dans les écoles secondaires où se retrouve un nombre suffisant d'étudiants d'origine juive ou d'origine méditerranéenne; ils ont été approuvés par les commissions scolaires, les directeurs d'école, les enseignants et les comités de parents.

Un bilan de ces programmes a été dressé après 20 ans (Mitchell et al 1996). Pendant la période de 1973-1992, le programme a rejoint 89% des étudiants d'origine juive et 67% ont accepté d'être testés pour la maladie de Tay-Sachs. Pour la période de 1980-1992, 67% des étudiants à risque de la β -thalassémie ont été rejoints et 61% ont eu un test de porteur. L'incidence de ces deux maladies a chuté de 90-95% à Montréal pendant cette période. Les auteurs précisent qu'environ la moitié du déclin de l'incidence est la conséquence de la baisse de la natalité au Québec pendant cette période alors que l'effet des programmes de dépistage de porteur explique le reste (Mitchell et al 1996).

Par ailleurs, certains auteurs ont exprimé des réserves concernant les programmes de dépistage de porteur offerts aux adolescents dans les écoles (Welkenhuysen et al 1996). Les principaux inconvénients cités sont: 1) le délai trop long entre le test et son utilisation en vue d'une grossesse (environ 10 ans); 2) le danger que le jeune ait recours au test pour se conformer au groupe et non par conviction personnelle; 3) la vulnérabilité de l'adolescent à la stigmatisation sociale ou à la perte d'estime de soi selon le résultat du test.

4.5.2 L'exemple du dépistage en début de grossesse

Certains auteurs ont suggéré d'offrir les tests de porteur de gènes récessifs aux femmes en début de grossesse. Au Québec, presque toutes les femmes

enceintes consultent un médecin dès le premier trimestre de la grossesse; elles peuvent donc être aisément rejointes lors de cette première visite en obstétrique.

Au Royaume-Uni, Brook (1996) a fait le bilan d'un programme de dépistage en début de grossesse des porteurs de la fibrose kystique sur une période de cinq ans. Le taux de participation (volontaire) a été de 70%. Parmi les 22 couples à risque identifiés, 20 ont choisi d'avoir recours au diagnostic prénatal et il y a eu interruption de la grossesse pour tous les fœtus trouvés atteints. L'inconvénient de l'approche en période prénatale est le nombre limité de choix qui s'offrent aux couples puisque la grossesse est déjà en cours. Brook (1996) réfute cet argument en faisant valoir que très peu de personnes ou de couples à risque vont choisir le recours au don de gamètes, l'adoption, la sélection du partenaire ou vont décider de ne pas avoir d'enfant. Selon cet auteur, l'immense majorité des couples à risque choisissent le diagnostic prénatal et cette observation justifie de mettre en place les programmes de dépistage en période prénatale.

D'autres auteurs ne partagent pas ce point de vue. L'Organisation mondiale de la santé (WHO 1999) recommande plutôt que le dépistage des maladies héréditaires se fasse avant la conception. L'OMS suggère ainsi que chaque pays identifie le moment opportun d'offrir des tests de porteur en tenant compte des habitudes de vie, des croyances et des valeurs de sa population.

5. LA PLACE DE LA GÉNÉTIQUE DANS LES POLITIQUES DE SANTÉ

L'importante mobilisation des chercheurs, des organismes communautaires et des associations de personnes atteintes en faveur du programme de prévention proposé par CORAMH a mené la Régie régionale de la Santé et des Services sociaux du Saguenay–Lac-Saint-Jean à inscrire la génétique communautaire parmi les priorités d'action de son *Plan directeur régional en promotion-prévention de la santé, 2000-2003* (Régie régionale de la santé et des services sociaux du Saguenay–Lac-Saint-Jean, 2002-2003). L'énoncé de priorité 3.57 de ce plan se lit ainsi « En collaboration avec les partenaires, élaborer et implanter un programme régional de génétique communautaire, intégrer celui-ci à l'intérieur des autres programmes de santé et de services sociaux et harmoniser les activités de génétique communautaire et de recherche en génétique ».

Dernièrement, la Régie régionale a aussi résolu « d'accorder priorité pour les deux prochaines années aux services de conseil génétique et de dépistage pour les cinq maladies récessives et d'allouer le montant nécessaire au Complexe hospitalier de la Sagamie pour la consolidation de ces services » (Régie régionale de la santé et des services sociaux du Saguenay–Lac-Saint-Jean, 2002).

Par ailleurs, le programme de prévention proposé par CORAMH, en plus de bénéficier de cette synergie d'acteurs importants du développement scientifique et sociosanitaire du Saguenay–Lac-Saint-Jean, poursuit aussi des objectifs qui s'inscrivent dans la mouvance des grandes tendances en santé publique, tant au niveau national qu'international. Pour certaines maladies héréditaires, des mesures à grande échelle ont été prises au cours des dernières décennies.

5.1. La tyrosinémie héréditaire de type I

Depuis 1970, le Réseau de médecine génétique appliquée du Québec (RMGA) propose un programme de dépistage de la tyrosinémie héréditaire chez les nouveau-nés. Il s'agit d'un programme dont l'accès universel, assuré par la Régie de l'assurance maladie du Québec, permet d'instaurer un traitement précoce de la maladie. Le dépistage des porteurs de cette maladie, tel qu'il est suggéré par CORAMH, permettrait éventuellement d'agir le plus précocement possible et avant que la maladie ne survienne. En cela, ceci répondrait aux objectifs de prévention de la maladie tels qu'ils sont exprimés dans la *Politique de la Santé et du Bien-Être* du gouvernement québécois (Ministère de la Santé et des Services sociaux, 1992), ainsi qu'au nouveau *Programme national de santé publique 2003-2012*. Qui plus est, selon l'avis du *Conseil d'évaluation des technologies de la santé* du Québec, il apparaît impératif de « en plus d'assurer la disponibilité au Québec du test de dépistage des porteurs aux membres des familles présentant une histoire familiale de tyrosinémie, répondre à la demande de conseil génétique des individus ou des couples dont un des partenaires

provient d'une région à haut risque et leur offrir le test, s'il y a lieu » (Conseil d'évaluation des technologies de la santé, 1998)

5.2. La fibrose kystique

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) appuie plusieurs programmes de contrôle de maladies héréditaires dont la prévalence est élevée dans le monde, par la voie du Human Genetics Programme (HGN) qu'elle a créé il y a quelques années. Parmi les génopathies privilégiées par l'OMS, on retrouve la fibrose kystique une maladie qui affecte de nombreuses familles au Saguenay–Lac-Saint-Jean.

Dans la foulée des programmes de l'OMS, les *National Institutes of Health* (NIH) ont recommandé au gouvernement américain, le dépistage de la fibrose kystique pour les adultes qui possèdent une histoire familiale de cette maladie, pour les partenaires d'une personne porteuse ou atteinte, pour les couples planifiant une grossesse ainsi que pour ceux qui sont suivis pour une grossesse. En septembre 2001, *l'American College of Obstetricians and Gynecologists* a suggéré à ses membres de suivre les recommandations des NIH en ce qui concerne le dépistage de la fibrose kystique.

6. PRISE EN CHARGE RÉGIONALE : RESSOURCES DISPONIBLES AU SAGUENAY-LAC-ST-JEAN

La région du Saguenay-Lac-St-Jean est bien desservie pour prendre en charge les personnes atteintes des maladies héréditaires visées par le programme et pour informer la population. Au cours des trente dernières années, plusieurs services spécialisés se sont mis en place.

6.1. Les cliniques spécialisées

Plusieurs cliniques et services spécialisés s'adressant aux personnes atteintes de maladies héréditaires récessives sont accessibles dans la région. À Chicoutimi, au Complexe hospitalier de la Sagamie, on retrouve la Clinique des maladies lipidiques, la Clinique de fibrose kystique, la Clinique des maladies métaboliques, le Service de conseil génétique et la Clinique de diagnostic prénatal. À Jonquière, au Carrefour de la santé, on retrouve la Clinique des maladies neuromusculaires.

Pour la plupart, ces cliniques sont parmi les plus grosses au Canada, c'est le cas notamment pour la Clinique des maladies neuromusculaires. Celle-ci suit présentement environ 1500 patients atteints de dystrophie myotonique, d'ataxie de Charlevoix-Saguenay, de neuropathie sensitivomotrice, de dystrophie oculo-pharyngée et d'autres maladies neuromusculaires à caractère héréditaire. Les patients reçoivent des soins de plusieurs professionnels de la santé entre autres, infirmières, physiothérapeutes, ergothérapeutes et orthophonistes. Dans le cas de la Clinique de fibrose kystique, plus de 10% des cas québécois se retrouvent au Saguenay-Lac-Saint-Jean, alors que la population régionale représente moins de 4% de la population québécoise.

La Clinique des maladies lipidiques suit actuellement plus de 4 000 patients du Saguenay-Lac-Saint-Jean atteints de l'une ou l'autre des 14 formes de dyslipidémie familiale, dont l'hypercholestérolémie familiale et la déficience en lipase lipoprotéique. Comme les autres cliniques spécialisées de la région, la Clinique des maladies lipidiques privilégie une approche d'intervention multidisciplinaire où s'intègrent les services cliniques, la prévention et la recherche clinique.

6.2. Le Service de conseil génétique et la Clinique de diagnostic prénatal

Le Service de conseil génétique a été mis en place à Chicoutimi en novembre 1987. Il s'agit d'un service à caractère régional offert aux personnes ayant une histoire familiale de maladies héréditaires, de malformations congénitales ou d'anomalies chromosomiques. Ce service répond également aux questions concernant les femmes enceintes qui ont été exposées à des substances potentiellement tératologiques. Le personnel de ce service, une conseillère en génétique et une assistante en conseil génétique, travaille en collaboration avec

les cliniques spécialisées s'adressant aux personnes atteintes de maladies héréditaires, la Clinique de diagnostic prénatal et la Clinique de grossesses à risque élevé. Ce service a initié et collaboré à de nombreuses études évaluatives.

Le Département d'obstétrique et de gynécologie du Complexe hospitalier de la Sagamie a mis en place une Clinique de diagnostic prénatal au début des années 80. L'amniocentèse et l'échographie obstétricale y sont effectuées ainsi que le conseil génétique et la prise en charge du suivi. Le dépistage des maladies héréditaires, des anomalies chromosomiques et des malformations congénitales chez le fœtus y est habituellement fait au cours du second trimestre de la grossesse.

6.3. Les associations de personnes atteintes

On retrouve au Saguenay–Lac-Saint-Jean plusieurs organismes ou associations impliqués dans la prévention des maladies héréditaires ainsi qu'au soutien aux personnes atteintes et à leur famille. Le Groupe Aide aux enfants tyrosinémiques du Québec, l'Association régionale de l'acidose lactique, la section Saguenay et Lac-St-Jean de l'Association québécoise de la fibrose kystique, le fonds Ataxie récessive spastique de Charlevoix-Saguenay et la section régionale de l'Association canadienne de la dystrophie musculaire oeuvrent dans la région depuis plus de 20 ans. Ces associations ont des objectifs communs : 1) aider et soutenir les personnes atteintes et leur famille; 2) leur offrir des services; 3) faire connaître et prévenir la maladie; 4) encourager et soutenir la recherche.

Les associations montrent beaucoup de dynamisme dans le milieu régional. En plus d'offrir de nombreux services aux personnes atteintes, elles participent de façon significative à la sensibilisation de la population à la problématique des maladies héréditaires dans la région. À ce titre, mentionnons principalement les trois défis Pierre Lavoie organisés par l'Association de l'acidose lactique. En plus de sensibiliser la population de la région à la réalité de cette maladie, ces événements ont permis de ramasser des sommes importantes qui ont été complètement investies dans la recherche. Mentionnons aussi les nombreuses activités de financement comme celles organisées par la section régionale de l'Association québécoise de la fibrose kystique qui assure le financement de la Clinique de fibrose kystique. Un camp de vacances pour les jeunes atteints de maladies neuromusculaires est organisé conjointement par CORAMH et l'Association canadienne de la dystrophie musculaire. Enfin, le Groupe Aide aux enfants tyrosinémiques a récemment initié, dans les journaux locaux, un sondage auprès de la population pour connaître son opinion sur un projet de prévention des maladies récessives.

Depuis un an maintenant, les associations de personnes atteintes de maladies récessives se sont regroupées avec CORAMH pour travailler à la mise en place

d'un véritable projet de prévention de ces maladies dans la région. Le présent document est d'ailleurs largement inspiré des réflexions de ce comité de travail.

6.4. La corporation de recherche et d'action sur les maladies héréditaires

CORAMH est un organisme à vocation humanitaire qui oeuvre dans la région depuis sa fondation en 1980. C'est le seul organisme régional et même provincial qui regroupe différents intervenants concernés par les multiples aspects des maladies héréditaires. Sa mission consiste à prévenir les maladies héréditaires en misant sur la sensibilisation, l'information et l'éducation. CORAMH est le partenaire communautaire du vaste projet ECOGENE 21 De l'ADN à la communauté, soutenu par les Instituts de recherche en santé du Canada, qui vise entre autres le transfert des connaissances issues de la recherche en génétique vers la population.

Les objectifs poursuivis par CORAMH sont les suivants : 1) promouvoir le respect des droits et libertés des personnes atteintes ou porteuses de gènes de maladies héréditaires, 2) veiller au maintien de la qualité des services et favoriser le développement des ressources spécialisées, 3) réaliser des projets communautaires visant à aider les personnes atteintes ainsi que leur famille, 4) informer et sensibiliser la population du Saguenay–Lac-Saint-Jean aux maladies héréditaires, 5) encourager la recherche. La crédibilité de l'organisme n'est plus à faire. À deux reprises, au cours des dernières années, la mission et les activités de la corporation ont été récompensées. Le prix Plourde-Gaudreault du Mérite scientifique régional en 1996 et le Prix Persillier-Lachapelle du ministère de la santé et des services sociaux du Gouvernement du Québec en 2000 ont été remis à CORAMH. Le rayonnement régional et le caractère exportable de l'initiative de CORAMH, ainsi que la composante scientifique, la qualité de l'évaluation et la recherche de solutions à des problèmes de santé ont à chaque fois été des critères retenus par les jurys.

Depuis presque 20 ans maintenant, CORAMH diffuse un programme d'information en milieu scolaire portant sur les déterminants génétiques de la santé et la prévention des maladies héréditaires. Près de 3 000 étudiants sont rencontrés à chaque année dans toute la région et plus de 30 000 personnes ont été sensibilisées depuis les débuts du programme. Les objectifs poursuivis par le programme sont les suivants : 1) diffuser les connaissances de base en génétique à la population du Saguenay–Lac-Saint-Jean, 2) amener un plus grand nombre de personnes au Saguenay–Lac-Saint-Jean à mieux comprendre les caractéristiques des maladies héréditaires dans l'état des connaissances scientifiques actuelles, 3) favoriser l'épanouissement des personnes atteintes et promouvoir le respect de leurs droits, 4) faire connaître à la population les services spécialisés disponibles et l'encourager à les utiliser.

7. ACCEPTABILITÉ SOCIALE

Quelques projets menés au cours des dernières années dans la région par des chercheurs, des cliniciens et entre autres le Groupe d'étude des conditions de vie et des besoins de la population (ECOBES) du Cégep de Jonquière ont porté sur l'impact du recours à des tests de porteur. Une étude a aussi porté sur l'attitude de la population régionale face à la génétique et au dépistage. De façon générale, on retient de ces études que la population du Saguenay-Lac-St-Jean est plutôt favorable aux tests de porteur et aux applications de la recherche en génétique.

7.1. Impact du recours au test de porteur de la tyrosinémie

Au Saguenay–Lac-Saint-Jean, la prévalence à la naissance de la tyrosinémie est de 1 sur 1846 et le taux de porteur est de 1 sur 21. Le gène de la tyrosinémie est situé sur le chromosome 15q23-25; une seule mutation est retrouvée chez 95,4% des porteurs dans la région, confirmant la disponibilité d'un test de porteur fiable pour cette population.

Un projet pilote a été mené dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean entre mars 1997 et avril 1998; l'objectif était de mesurer l'impact du recours au test de porteur de la tyrosinémie dans la population (Prévost 2000). Au cours de cette période, un test de porteur du gène de la tyrosinémie a été offert aux membres des familles touchées par la maladie et aux partenaires de porteurs connus en utilisant une approche familiale en cascade. Chaque participant a complété deux questionnaires, un premier avant le test et un second dans un délai de 3 à 9 mois après le résultat du test. Les questionnaires ont permis de recueillir des informations concernant des données sociodémographiques, la planification familiale, les raisons d'avoir recours au test, la connaissance de la maladie ainsi que des mesures de la détresse psychologique et de la perception de l'état de santé.

Parmi les 425 personnes testées, 360 (84,7%) ont complété les deux questionnaires: 154 hommes et 206 femmes dont l'âge variait de 15 à 85 ans. Parmi ces personnes, 44% ont été trouvées porteuses. Les principales raisons de passer le test étaient de savoir si les enfants étaient à risque d'être porteurs (53,6%) et dans le but de planifier de futures grossesses (20,7%). Le recours au test de porteur n'a pas changé de façon significative le nombre d'enfants désirés, ni le niveau de détresse psychologique ni la perception de l'état de santé, tant chez les porteurs que chez les non porteurs. Avant le test, 44,7% des participants ignoraient leur risque précis d'être porteurs. Le questionnaire passé après le test a montré que 99% des participants se rappelaient correctement du résultat de leur test. L'analyse des questionnaires a montré que les connaissances sur la maladie ont augmenté de façon significative après le test, avec cependant un meilleur résultat chez les porteurs. La majorité des participants disent que le recours au test de porteur de la tyrosinémie leur a

apporté une information utile et qu'ils encourageront dorénavant les autres membres de leur famille à passer le test.

Le projet a permis de conclure, entre autres, que le recours au test de porteur de la tyrosinémie doit être précédé d'un conseil génétique, ceci pour favoriser une meilleure compréhension de la maladie, de la probabilité d'être porteur et des conséquences du résultat du test. Le projet a aussi montré que le recours au test de porteur de la tyrosinémie n'entraîne pas de conséquences psychosociales négatives à court terme lorsqu'il est offert à des personnes à risque élevé.

7.2. Étude sur l'impact psychosocial du test prédictif dans la dystrophie myotonique

La dystrophie myotonique, maladie héréditaire transmise selon le mode autosomique dominant, est la forme de dystrophie musculaire la plus fréquente chez l'adulte. Elle atteint également les deux sexes. Cette maladie est caractérisée par une extrême variabilité d'expressivité et présente un phénomène d'anticipation, c'est-à-dire une aggravation de son expressivité d'une génération à l'autre. Cette affection multisystémique se manifeste en général chez le jeune adulte, mais peut atteindre l'enfant et même le nouveau-né. La dystrophie myotonique est causée par une séquence instable d'un triplet CTG dans le gène DMPK, situé sur le chromosome 19.

Cette maladie a été décrite dans toutes les parties du monde avec une prévalence variant de 2.4 à 14.3 cas par 100 000 habitants. La prévalence dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean est définitivement beaucoup plus élevée; elle est de l'ordre de 194 cas par 100 000 habitants (1 cas par 513 habitants). Actuellement, environ 555 cas vivants atteints de la dystrophie myotonique sont inscrits à la Clinique des maladies neuromusculaires du Carrefour de Santé de Jonquière

Au Saguenay–Lac-Saint-Jean, un programme de test prédictif pour la dystrophie myotonique est disponible pour les individus à risque depuis 1988. Entre 1 an et 12 ans après avoir subi un test prédictif, un total de 308 participants (44 porteurs et 264 non-porteurs) ont répondu à un questionnaire pour déterminer l'impact psychosocial du test génétique.

Les principales raisons invoquées par les participants pour avoir recours à ce test étaient de savoir si leurs enfants avaient un risque d'être atteints de la maladie afin de prendre une décision quant à la planification familiale (75%) et pour soulager leur propre inquiétude (17%). La majorité des participants (96,1%) se souvient correctement du résultat du test. Au moment de l'enquête, la perception de l'état de santé en général, le niveau de détresse psychologique (Psychiatric Symptom Index) et l'estime de soi (Rosenberg Self-Esteem Scale) étaient similaires chez les porteurs et les non-porteurs et comparables à l'ensemble de la population du Québec. Parmi les porteurs, 19% se

considéraient dans un moins bon état psychologique, 50% étaient plus inquiets pour leur santé future, 25% se sentaient moins satisfaits de la vie, 25% avaient une perception moins bonne d'eux-mêmes et 53% étaient plus inquiets pour leurs enfants. Parmi les non-porteurs, 36% se considéraient en meilleur état psychologique, 49% étaient moins inquiets pour leur santé future, 48% se sentaient plus satisfaits de la vie, 20% avaient une meilleure perception d'eux-mêmes et 85% étaient rassurés pour leurs enfants. L'opinion des participants n'était pas influencée par le nombre d'années écoulées depuis que le test génétique avait été fait. Tous les participants croyaient que le test prédictif devait être disponible pour la population à risque de la dystrophie myotonique et la vaste majorité des porteurs (95%) et des non-porteurs (93%) recommanderaient le test aux autres membres de leur famille.

Le test prédictif de la dystrophie myotonique peut donc être offert aux individus à risque de façon sécuritaire lorsque les services cliniques comprennent une session d'information en conseil génétique et une évaluation clinique avant le test, un support psychologique après le test ainsi qu'un suivi pour les porteurs.

Les résultats de cette enquête ont été soumis à la revue *American Journal of Medical Genetics* en janvier 2003 sous le titre "*Psychosocial impact of predictive testing for myotonic dystrophy type 1*" par les auteurs Claude Prévost, Suzanne Veillette, Michel Perron, Claude Laberge, Carmen Tremblay, Julie Auclair, Josée Villeneuve, Marc Tremblay et Jean Mathieu.

7.3. L'attitude de la population du Saguenay–Lac-Saint-Jean face à la génétique humaine et au dépistage génétique (résultats partiels de l'enquête menée par le Groupe ÉCOBES auprès de la population sur les questions de dépistage)

Dans le cadre du projet ECOGENE 21, une vaste étude par questionnaire, comportant plus d'une centaine de questions, a été initiée par la Direction régionale de la santé publique du Saguenay–Lac-Saint-Jean à l'automne 2000 sur la prévalence de diverses problématiques psychosociales et sociosanitaires dans la région. À cette occasion, le Groupe ÉCOBES a reçu la responsabilité du volet «génétique» de cette enquête. Quatorze questions relatives à la génétique humaine et à ses applications ont été adressées, par entretien téléphonique, à 1 474 participants répartis proportionnellement dans les six territoires de CLSC que comporte la région. L'enquête présente un portrait précis et fiable de certaines perceptions relatives au dépistage génétique dans la population du Saguenay–Lac-Saint-Jean (marge d'erreur de $\pm 2,6$ %).

D'emblée, on remarque que cette population est favorable à la recherche en génétique et ce, dans une large proportion. Au total, 93,2% des répondants à l'enquête disent faire confiance aux chercheurs qui oeuvrent dans ce domaine. Par ailleurs, lorsqu'on demande aux répondants s'ils envisagent d'avoir recours à un test de porteur, à un moment ou à un autre de leur existence, 69,1% de ceux-

ci affirment qu'ils le feraient sans hésitation et 24,5% pensent qu'ils y songeraient probablement. Seulement 6,4% des répondants n'envisagent pas recourir aux tests de porteur.

En ce qui concerne le diagnostic prénatal, 88,8% des femmes interrogées et en âge de se reproduire sont favorables à l'idée de passer un test, lors d'une grossesse éventuelle, pour déterminer si le fœtus est atteint d'une maladie héréditaire grave. Par ailleurs, 85,5% des hommes interrogés et âgés de moins de 45 ans sont favorables à ce que leur conjointe passe un tel test si elle est enceinte.

En définitive, lorsqu'on demande à la population du Saguenay–Lac-Saint-Jean son opinion en ce qui a trait aux différentes applications de la génétique, on note que le dépistage génétique est l'application qui est la plus largement acceptée dans la région, 92,7% des répondants y étant favorables. La thérapie génique bénéficie aussi d'un appui considérable, 88,2% des répondants y sont favorables. Viennent ensuite les applications suivantes: la culture d'organes en vue de transplantation chez les humains (79,7% d'appui), la culture d'organismes génétiquement modifiés ou OGM (31,9% d'appui), le clonage d'animaux (31,5% d'appui) et enfin, le clonage d'être humains (9,9% d'appui).

Les résultats de cette enquête ont été soumis à la revue *Community Genetics* sous le titre : *Evaluation of the Saguenay-Lac-Saint-Jean Population's Knowledge of Medical Genetics and its Applications* par les auteurs Daniel Ducharme, Suzanne Veillette, Michel Perron, Julie Auclair, Marco Gaudreault, Daniel Gaudet.

8. ENCADREMENT ÉTHIQUE

8.1. Principes sur lesquels repose le projet

8.1.1. Le consentement libre et éclairé

Il est essentiel d'assurer aux individus concernés l'autonomie la plus complète dans leur prise de décision. En effet, une adhésion libre et éclairée des participants constitue la seule façon de conférer une autorité morale à un programme de dépistage génétique.

Trois conditions sont nécessaires pour respecter le droit de l'individu à prendre une décision libre et éclairée sur la pratique d'un test de dépistage génétique. Celles-ci sont :

- Une liberté de choix en dehors de toute coercition;
- Une compréhension complète des implications d'une telle décision;
- La capacité juridique de donner un tel consentement.

8.1.2. L'accès à l'information

Il est primordial qu'un service de conseil génétique adéquat soit offert afin de répondre aux interrogations des gens. Ce service devra être disponible avant le dépistage afin d'offrir l'information nécessaire à la prise de décision et après pour expliquer les résultats et pour renseigner les porteurs sur les choix qui s'offrent à eux s'ils veulent devenir parents.

Dans le contexte d'un projet de dépistage de population, un programme d'information plus vaste est aussi nécessaire afin d'expliquer à la population la situation qui prévaut dans la région et afin d'éviter les impacts négatifs tels que les préjugés et la stigmatisation de la population régionale.

8.1.3. La confidentialité et le respect de la vie privée

La confidentialité et le respect de la vie privée devront comme dans toute démarche médicale être respectés.

8.2. Risques reliés à l'assurabilité et à l'employabilité

Le dépistage de gènes récessifs chez des porteurs sains a pour objectif d'évaluer le risque pour la descendance de l'individu testé. Ce type de dépistage est pratiqué soit dans le cadre d'études familiales (approche en cascade), soit dans un cadre plus général de dépistage dans la population. Dans les deux cas, comme il s'agit de dépistage chez des porteurs sains qui n'ont aucun risque de

développer la maladie, il n'y a pas d'incidence au chapitre de l'assurabilité et de l'employabilité.

8.3. Considérations pratiques

Afin de s'assurer que les principes mentionnés ci-haut soient respectés et mis en application,

- l'offre de service devra être adéquate en ce qui concerne la disponibilité des ressources matérielles et humaines ;
- la fiabilité des tests devra être reconnue;
- des campagnes d'information et de sensibilisation devront être mises en place.

RÉFÉRENCES

Adams MM, Bruce F, Shulman HB, Kendrick JS, Brogan DJ. Pregnancy planning and pre-conception counseling. *Obstet Gynecol* 1993;82:955-959.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Preconception and prenatal carrier screening for cystic fibrosis. Clinical and laboratory guidelines. ACOG 2001, 31 pages.

Bouchard G, Laberge C, Scriver C. Reproduction démographique et transmission génétique dans le nord-est de la province de Québec (18^e-20^e siècles), *Revue européenne de démographie*, Vol 4, 1988, 39-67

Bouchard G, Roy R. Effet fondateur et effets multiplicateurs dans la population du Saguenay (Québec), *Approche pluridisciplinaire des isolats humains*, Paris, INED, 1990.

Bowman JE. To screen or not to screen: when should screening be offered? *Community Genet* 1998;1:145-147.

Brook DJH. Prenatal screening for cystic fibrosis: 5 years' experience reviewed. *Lancet* 1996;347:148-150.

Cao Antonio. 1993 William Allan Award address. *Am J Hum Genet* 1994;54:397-402.

Clarke JTR, Skomorowski MA, Zuker S. Tay-Sachs disease carrier screening: follow-up of a case-finding approach. *Am J Med Genet* 1989;34:601-605.

Conseil de la Santé et du Bien-Être. Avis. La santé et le bien-être à l'ère de l'information génétique : Enjeux individuels et sociaux à gérer. Québec, avril 2001, 99 pages.

Conseil d'évaluation des technologies de la santé, Tyrosinémie héréditaire de type I : Contribution de la génétique moléculaire au dépistage familial des porteurs, 1998, p. 34.

De Braekeleer M, Dallaire A, Mathieu J. Genetic epidemiology of sensorimotor polyneuropathy with or without agenesis of the corpus callosum in northeastern Quebec. *Hum Genet* 1993;91:223-227.

De Braekeleer M, Giasson F, Mathieu J, Roy M, Bouchard JP, and Morgan K. Genetic Epidemiology of Autosomal Recessive Spastic Ataxia of Charlevoix-Saguenay in Northeastern Quebec. *Genet Epidemiology* 1993;10:17-25.

De Braekeleer M and Larochelle J. Genetic Epidemiology of Hereditary Tyrosinemia in Quebec and in Saguenay-Lac-St-Jean. *Am J Hum Genet* 1990;47:302-307.

De Braekeleer M, Mari C, Verlingue C, Allard C, Leblanc JP, Simard F, Aubin G, Férec C. Complete identification of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations in the CF population of Saguenay-Lac-Saint-Jean (Quebec, Canada). *Clin Genet* 1998;53:44-46.

Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Denayer L, Welkenhuysen M. Uptake and impact of carrier testing for cystic fibrosis. *Community Genet* 1998;1:23-35.

Gaudet D., Prévost C., Perron M., Mathieu J., Veillette S., et coll. Un réseau d'intervention familiale pour la prévention des maladies génétiques. Demande présentée au Fonds d'adaptation des services de santé (FASS). Mai 1998, 29 pages.

Howard HC, Mount DB, Rochefort D, Byun N, Dupré N, Lu J, Fan X, Song L, Rivière JB, Prévost C, Horst J, Simonati A, Lemcke B, Welch R, England R, Zhan FQ, Mercado A, Siesser WB, George AL, McDonald MP, Bouchard JP, Mathieu J, Delpire E, Rouleau GA. The K-CI cotransporter KCC3 is mutant in a severe peripheral neuropathy associated with agenesis of the corpus callosum. *Nat Genet* 2002;32:384-392.

Jansen VM, Zajac L, Reich E, U L, Bannerji M, Li J, OstrerH, Oddoux C. Multiplex heterozygote screening for autosomal recessive conditions in the Ashkenazi Jewish community: an 8-year experience. *Am J Hum Genet* 2002;71(suppl):381.

Kaback MM. Screening and prevention in Tay-Sachs disease: origins, update , and impact. *Advances in Genetics* 2001;44:253-265.

Krawczak M, Cooper DN, Schmidtke J. Estimating the efficacy and efficiency of cascade genetic screening. *Am J Hum Genet* 2001;69:361-370.

McAdoo SL, Simpson JL, Burke A, Totorica M. Obstetricians initially appear to find the ACOG/ACMG cystic fibrosis screening guidelines difficult to implement. *Am J Hum Genet* 2002;71(suppl):388.

Mercier J, Prévost C, Engert JC, Bouchard JP, Mathieu J, Richter A. Rapid detection of the sascin mutations causing autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. *Genetic Testing* 2001;5:255-259.

Ministère de la Santé et des Services sociaux, La politique de la santé et du bien-être, 1992.

Mitchell JJ, Capua A, Clow C, Scriver CR. Twenty-year outcome analysis of genetic screening programs for Tay-Sachs and β -thalassemia disease carriers in high schools. *Am J Hum Genet* 1996;59:793-798.

Morin C, Mitchell G, Larochelle J, Lambert M, Ogier H, Robinson BH, and De Braekeleer M. Clinical, Metabolic, and Genetic Aspects of Cytochrome C Oxidase Deficiency in Saguenay-Lac-Saint-Jean. *Am J Hum Genet* 1993;53:488-496.

Mootha V, Lepage P, Miller K, Bunkenborg J, Reich M, Hjerrild M, Delmonte T, Villeneuve A, Sladek R, Xu F, Mitchell G, Morin C, Mann M, Hudson T, Robinson B, Rioux J, Lander E. Identification of a gene causing human cytochrome c oxidase deficiency by integrative genomics. *Proc Natl Acad Sci*, 2003; vol 100; 2; 605-610.

Pampalon R., Loslier L., Raymond G., Provencher P. Variations géographiques de la santé. Rapport de l'enquête sociale et de santé, 1992-1993. Volume 3. Montréal, Ministère de la Santé et des Services sociaux, 97 pages.

Perron M. Sociogéographie de la santé à microéchelle : un modèle de différenciation spatiale au Saguenay-Lac-St-Jean. Thèse de doctorat. Université Paul-Valérie de Montpellier III, 1997, 470 pages.

Poudrier J, St-Louis M, Lettre F, Gibson K, Prévost C, Larochelle J, Tanguay RM. Frequency of the IVS12+5G? A splice mutation of the fumarylacetoacetate hydrolase gene in carriers of hereditary tyrosinemia in the French Canadian population of Saguenay-Lac-St-Jean. *Prenat Diagn* 1996;16:59-64.

Prévost C, Melançon SB, Larochelle J, Tanguay RM, Barr C, Perron M, Veillette S. Impact of carrier testing for hereditary tyrosinemia type I in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region (Quebec, Canada). Annual Meeting, Canadian Association of Genetic Counsellors, Whistler, novembre 2000.

Régie régionale de la Santé et des Services sociaux du Saguenay-Lac-Saint-Jean, Plan directeur régional en promotion-prévention 2000-2003, p. 37.

Régie régionale de la Santé et des Services sociaux du Saguenay-Lac-Saint-Jean, Résolution issue de la réunion du Conseil d'administration tenue le 26 novembre 2002.

Rozen R, De Braekeleer M, Daigneault J, Ferreira-Rajabi L, Gerdes M, Lamoureux L, Aubin G, Simard F, Fujiwara TM, and Morgan K. Cystic Fibrosis Mutations in French Canadians: Three CFTR Mutations are Relatively Frequent in a Quebec Population With an Elevated Incidence of Cystic Fibrosis. *Am J Med Genet* 1992;42:360-364.

Schrander-Stumpel C. Preconception care: challenge of the new millennium? *Am J Med Genet* 1999;89:58-61.

Services de génétique en Ontario, Cartographier l'avenir. Rapport du comité consultatif de l'Ontario sur les nouvelles technologies génétiques prévisionnelles, 30 novembre 2001, 34 pages.

Ten Kate L. Editorial. *Community Genet* 2002;5:87.

Tremblay M, Vézina H, Houde L, Cousins, cousines ? Consanguinité et apparentement dans les régions du Québec, communication présentée au 70^{ième} congrès de l'ACFAS, Université Laval, mai 2002

Van der Wal G, Braspenning J, Cornel M, Henneman L, Langendam M, ten Kate L. Possibilities and barriers in the implementation of a preconceptional screening programme for cystic fibrosis carriers: a focus group study. *Eur J Hum Genet* 2002;10(suppl):137.

Welkenhuysen M, Evers-Kiebooms G, Decruyenaere M, Van den Berghe H, Bande-Knops J, Van Gerven V. Adolescents' attitude towards carrier testing for cystic fibrosis and its relative stability over time. *Eur J Hum Genet* 1996;4:52-62.

World Health Organization. Primary health care approaches for prevention and control of congenital and genetic disorders. Report of a WHO meeting, Cairo, Egypt, 6-8 December 1999, 43 pages.