

Agence d'évaluation  
des technologies  
et des modes  
d'intervention en santé

Québec 

**Rapport présenté au**

**Ministre délégué à la Recherche, à la  
Science  
et à la Technologie du Québec**

La présente évaluation est un rapport officiel produit et édité par l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AÉTMIS). Il est également disponible en format PDF sur le site Web de l'Agence.

Toute information sur ce rapport ou sur tout autre rapport produit par l'AÉTMIS peut être obtenue en communiquant avec la permanence de l'organisme :

Agence d'évaluation des technologies et  
des modes d'intervention en santé (AÉTMIS)  
2021, avenue Union, bureau 1040  
Montréal (Québec) H3A 2S9

Téléphone : 514) 873-2563  
Télécopieur : (514) 873-1369  
Courrier électronique : [aetmis@aetmis.gouv.qc.ca](mailto:aetmis@aetmis.gouv.qc.ca)  
Adresse Web : <http://www.aetmis.gouv.qc.ca>

Comment citer ce document :

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AÉTMIS).  
Le syndrome du X fragile : la place du diagnostic moléculaire et du dépistage dans une  
approche intégrée des services. Rapport préparé par Ingeborg Blancquaert et Lorraine  
Caron. (AÉTMIS 01-1 RF). Montréal : AÉTMIS, 2001, xxvii-191 p.

Dépôt légal  
Bibliothèque nationale du Québec, 2001  
Bibliothèque nationale du Canada, 2001  
ISBN 2-550-37418-5

© Gouvernement du Québec, 2001

Toute reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée, à condition que la source soit mentionnée.

## LA MISSION

Soutenir le ministre de la Recherche, de la Science et de la Technologie ainsi que les instances décisionnelles du système de santé québécois, dont le ministère de la Santé et des Services sociaux, au moyen de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, notamment par l'évaluation de leur efficacité, de leur sécurité, de leurs coûts et du rapport entre des coûts et cette efficacité, de même que par l'évaluation de leurs implications éthiques, sociales et économiques.

Soutenir le ministre de la Recherche, de la Science et de la Technologie dans l'élaboration et la mise en œuvre de la politique scientifique.

## LES MEMBRES DE L'AGENCE

Renaldo N. Battista, M.D.  
Président-directeur général

Jeffrey Barkun  
Médecin (chirurgie)

Marie-Dominique Beaulieu  
Médecin (médecine familiale)

Suzanne Claveau  
Médecin (microbiologie-infectiologie)

Roger Jacob  
Ingénieur biomédical

Denise Leclerc  
Pharmacienne

Louise Montreuil  
Administratrice

Jean-Marie Moutquin  
Médecin (gynécologie-obstétrique)

Réginald Nadeau  
Médecin (cardiologie)

Guy Rocher  
Sociologue

Lee Söderstrom  
Économiste

## DIRECTEUR SCIENTIFIQUE

Jean-Marie R. Lance

## LE SYNDROME DU X FRAGILE : LA PLACE DU DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE ET DU DÉPISTAGE DANS UNE APPROCHE INTÉGRÉE DES SERVICES

En 1996, le *Conseil d'évaluation des technologies de la santé (CÉTS)* amorçait des travaux sur la problématique du transfert des connaissances de la recherche en médecine génétique vers de nouvelles applications cliniques. L'*Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé*, qui a succédé au CÉTS, appuyée par un comité pluridisciplinaire, s'intéresse ainsi aux technologies issues de la biologie moléculaire qui rend disponible un nombre accru de tests diagnostiques et prénataux pour plusieurs pathologies.

Le CÉTS avait retenu quatre pathologies prioritaires : les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker, la dystrophie myotonique de Steinert, la tyrosinémie et le syndrome du X fragile, en se basant sur des critères de gravité et fréquence de la maladie, de disponibilité et fiabilité des tests ainsi que de présence de mesures préventives. Le quatrième rapport de cette série traite du syndrome du X fragile, la cause la plus fréquente de retard mental après le syndrome de Down. La prévalence est d'au moins 1 sur 4000 hommes et de 1 sur 8000 femmes. La maladie est difficile à diagnostiquer de manière précoce sur le plan clinique.

L'évaluation résume l'état des connaissances concernant les analyses génotypiques des patients atteints de cette maladie et le dépistage des porteurs asymptomatiques d'une mutation dynamique sur le gène FMR1 (*Fragile X Mental Retardation 1*). Le rapport discute aussi de l'opportunité de développer ou maintenir un tel service dans le cadre du système de santé québécois ainsi que de la prise en charge par les services médicaux, sociaux et éducatifs et aborde les enjeux éthiques soulevés.

En conclusion, l'*Agence* estime que les conditions sont réunies pour qu'un ou deux services de laboratoire, répondant aux normes de qualité requises, soient disponibles pour effectuer les diagnostics du syndrome du X fragile. D'autres implications à l'égard du support et suivi cliniques à offrir aux familles concernées, des ressources médicales, sociales et éducatives nécessaires, de la recherche et de caractéristiques de l'organisation des services sont aussi précisées.

Par cette évaluation, l'*Agence* souhaite apporter le meilleur éclairage possible aux décideurs des multiples réseaux concernés par cette problématique et son impact sur les individus et les familles touchées.

Renaldo N. Battista  
Président-directeur général

## RÉSUMÉ

### *Introduction*

En 1996, le *Conseil d'évaluation des technologies de la santé (CÉTS)* amorçait des travaux sur la problématique du transfert des connaissances de la recherche en médecine génétique vers de nouvelles applications cliniques. L'*Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé*, qui a succédé au CÉTS le 28 juin 2000, appuyée par un comité pluridisciplinaire, s'intéresse ainsi aux technologies issues de la biologie moléculaire qui rend disponible un nombre accru de tests diagnostiques et prénataux pour plusieurs pathologies.

Le CÉTS avait retenu quatre pathologies prioritaires : les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker, la dystrophie myotonique de Steinert, la tyrosinémie et le syndrome du X fragile, en se basant sur des critères de gravité et fréquence de la maladie, de disponibilité et fiabilité des tests ainsi que de présence de mesures préventives. Les trois premiers sujets ont déjà fait l'objet de rapports et la présente évaluation permet donc de finaliser cette série portant sur des maladies monogéniques.

De façon générale, le rapport apporte un éclairage sur l'état des connaissances concernant les analyses génotypiques des individus touchés par le syndrome et le dépistage des porteurs sains ainsi que sur l'opportunité de développer un tel service dans le cadre de notre système de santé. Spécifiquement, il décrit d'abord la maladie, sa prise en charge et ses aspects génétiques. Ensuite, il approfondit l'impact sur le conseil génétique, examine les indications diagnostiques et décrit les protocoles de diagnostic moléculaire. La performance des tests ainsi que les stratégies de diagnostic et surtout de dépistage des porteurs sains dans la famille et parmi les femmes enceintes ou en âge de procréer sont également discutées. Puis, après avoir décrit le contexte québécois, l'évaluation porte une attention particulière aux nombreux enjeux sociaux et éthiques entourant l'identification du syndrome, aux interventions professionnelles ainsi qu'aux aspects de planification et d'organisation des services. Le rapport conclut en proposant des pistes spécifiques pour bien répondre aux besoins des individus atteints et des familles touchées par ce syndrome.

### *Présentation du syndrome*

Le syndrome du X fragile est la cause la plus fréquente de retard mental après le syndrome de Down. Ce syndrome est identifié chez environ 2 % des garçons avec retard mental et dans plus du tiers des familles chez qui on retrouve une histoire de retard mental lié au chromosome X. La prévalence est d'au moins 1 sur 4000 hommes et de 1 sur 8000 femmes.

Cette maladie monogénique dominante liée au chromosome X présente un mode de transmission particulier, touchant les deux sexes, mais avec une pénétrance et une expressivité variables. En effet, la majorité des garçons présentent un retard mental modéré à sévère, alors que seulement 55 % des filles atteintes auront un retard mental, généralement léger à modéré. Les troubles cognitifs peuvent se

manifester par un retard de l'acquisition du langage et un retard de développement bien avant qu'un retard mental ne soit évoqué. Les signes physiques les plus typiques (dysmorphie faciale, macro-orchidie) apparaissent généralement à l'adolescence, alors que les troubles comportementaux, tels que l'hyperactivité et les troubles de l'attention, se manifestent surtout au cours de l'enfance et de l'adolescence. Le tableau clinique est donc extrêmement variable et aucun signe n'est pathognomonique. Le syndrome du X fragile est par conséquent difficile à diagnostiquer de manière précoce sur le plan clinique, surtout en l'absence d'histoire familiale connue.

Si la majorité des besoins découlent généralement de la déficience intellectuelle, les problèmes d'acquisition du langage, les difficultés d'apprentissage, les problèmes de comportement et de socialisation entraînent des besoins additionnels qui doivent être pris en considération dans l'offre de services. La prise en charge des individus atteints nécessite un suivi médical régulier, une intervention précoce par des professionnels en rééducation fonctionnelle (orthophonistes, ergothérapeutes, etc.), des services complémentaires tout au long de la scolarité et des services d'adaptation et d'intégration sociale. Une approche multidisciplinaire concertée autour d'une évaluation des besoins et d'une planification individualisée des services est souhaitée pour optimiser le potentiel de développement de ces enfants et favoriser leur autonomie et leur insertion sociale. La famille requiert également information et soutien et devrait bénéficier d'un conseil génétique dès que le diagnostic est établi.

### ***La contribution de la génétique***

Le syndrome du X fragile est lié dans 98 % des cas environ à une mutation dite « dynamique » au niveau du gène FMR1 (Fragile X Mental Retardation 1). Celle-ci est caractérisée par une expansion de taille variable d'une séquence d'ADN située dans le premier exon du gène, composée d'un nombre variable de répétitions trinuécléotidiques CGG. Les allèles du gène FMR1 sont classés selon le nombre des répétitions et le statut de méthylation du gène : l'allèle normal contient entre 6 et 54 triplets et n'est pas méthylé ; la prémutation peut présenter entre 55 et 200 triplets, mais n'est pas méthylée ; la mutation complète comprend au-dessus de 200 triplets et est méthylée. Les prémutations et les mutations complètes sont instables, subissant généralement une augmentation du nombre de triplets lors des transmissions mère-enfant.

La méthylation du gène qui caractérise les mutations complètes semble être l'élément déterminant l'expression phénotypique puisqu'elle empêche la production de la protéine FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein). Les individus qui manifestent les signes cliniques du syndrome portent donc généralement une mutation complète (ou parfois des mosaïques, alléliques ou de méthylation, avec une production réduite de FMRP), tandis que ceux qui présentent une prémutation sont dits porteurs asymptomatiques et sont à risque de transmettre le syndrome à leur descendance. La distinction entre prémutations et mutations complètes et la nature dynamique des mutations ont permis de comprendre l'existence d'hommes et de femmes obligatoirement porteurs mais asymptomatiques, l'apparition de la maladie dans des familles sans histoire familiale de retard mental, et la pénétrance accrue dans les générations subséquentes (le phénomène d'anticipation).

L'analyse moléculaire du gène FMR1, offerte à titre de services cliniques depuis 1992, constitue un gain substantiel par rapport aux analyses cytogénétiques antérieures, sujettes à des erreurs de classification et peu fiables chez les femmes. Le test moléculaire établit clairement le diagnostic chez les individus symptomatiques, identifie les individus à risque de transmettre le syndrome et, en précisant le type de mutation, permet une estimation plus adéquate des risques de transmission du syndrome.

Les développements de la génétique moléculaire représentent ainsi une contribution importante au conseil génétique, car ils permettent de mieux préciser le statut génotypique des apparentés d'un sujet atteint, rassurant les uns et permettant aux autres de prendre leurs décisions reproductives sur la base de risques plus précis de transmission du syndrome. Néanmoins, certaines limites dans les connaissances actuelles sur les corrélations entre le génotype et le phénotype et sur la stabilité méiotique des allèles ont un retentissement sur le conseil génétique et les choix reproductifs. La principale difficulté concerne la décision à laquelle sont confrontés les couples lorsque le diagnostic prénatal révèle une mutation complète chez un fœtus féminin, puisqu'il est alors impossible de se prononcer avec certitude sur la présence et le degré de l'atteinte intellectuelle. L'ensemble de ces incertitudes, et les difficultés qui en découlent, doivent être clairement expliquées aux couples lors du conseil génétique pour permettre à ces derniers de s'appuyer sur une information probante, complète et à jour au moment de prendre leurs décisions.

Le retard de développement et le retard mental d'étiologie inconnue constituent des indications diagnostiques formelles pour le recours au test pour le X fragile, mais justifient aussi un bilan plus global avec un caryotype, un bilan génétique et neurologique, ainsi qu'une évaluation des habiletés cognitives et adaptatives. L'élargissement des indications aux cas de retard du langage, de troubles de l'attention, aux tendances autistiques ou aux difficultés d'apprentissage sans retard mental permettrait d'établir le diagnostic plus tôt (pour que les familles accèdent plus rapidement aux services requis) et d'identifier une plus large proportion des sujets atteints (pour faire bénéficier davantage de familles du conseil génétique). Cependant, relativement peu d'études appuient de façon convaincante le recours systématique aux tests pour des enfants présentant ces signes cliniques isolément, c'est-à-dire en l'absence de retard mental. Si la pertinence de recourir au test diagnostique pour ces indications peut être examinée au cas par cas dans le cadre de la pratique clinique, le recours à des stratégies proactives de diagnostic et de dépistage des porteurs sur la base d'indications élargies devrait, par contre, s'appuyer sur davantage de recherche et une évaluation plus poussée. Enfin, il semble maintenant justifié de rechercher une prémutation chez les femmes présentant une ménopause prématurée.

L'analyse génotypique pour le syndrome du X fragile repose sur l'utilisation de deux techniques, Southern blot et PCR, utilisées de façon séquentielle. La méthode de référence pour les analyses à des fins diagnostiques comprend donc en premier lieu la méthode de Southern avec double digestion enzymatique, méthode adaptée pour l'identification des expansions importantes et la détermination du statut de méthylation du gène, suivie, si nécessaire, de la méthode de PCR pour déterminer avec précision la taille des allèles normaux et prémutés. Ce protocole permet d'établir le diagnostic génotypique pour la majorité des familles concernées, puisque les mutations ponctuelles et les délétions représenteraient tout au plus 2 % des mutations associées au syndrome. Plusieurs chercheurs préconisent des protocoles se basant initialement sur la méthode de la PCR avec confirmation sélective par Southern blot. Une telle approche

aurait l'avantage d'être plus rapide et moins chère, d'être réalisable à partir de prélèvements autres que sanguins (frottis buccaux, par exemple), et d'être plus adaptée à un dépistage à grande échelle. Cependant, aucune de ces méthodes n'a été comparée de façon rigoureuse et systématique à la méthode considérée comme la méthode de référence. Enfin, les analyses immunocytochimiques de l'expression de la protéine FMRP relèvent encore du domaine de la recherche.

L'instauration de contrôles de qualité serait souhaitable étant donné les fluctuations de performance possibles en fonction des conditions expérimentales. De plus, l'expertise requise pour l'interprétation des résultats souligne l'importance d'une étroite collaboration entre les laboratoires de recherche et de services. Enfin, pour le diagnostic prénatal, il est recommandé de recourir d'emblée aux deux méthodes, Southern et PCR. Par ailleurs, il est souhaitable d'avertir les couples que le diagnostic prénatal, particulièrement sur biopsie chorionique, peut, à l'occasion, s'avérer non concluant.

### *Contexte québécois*

Aucun projet de recherche ou programme visant l'identification des sujets symptomatiques n'ayant été mis sur pied au Québec, le dénombrement précis des personnes atteintes du syndrome du X fragile est difficile d'autant plus qu'il existe ni registre, ni association, ni centre spécialisé pouvant fournir ces données. D'après un calcul théorique basé sur les estimés les plus récents de la prévalence, le Québec devait compter, en 2000, 250 enfants atteints de moins de 15 ans pour un total de 1377 personnes atteintes. En comparant ce résultat avec le nombre approximatif de sujets chez qui un diagnostic a été établi, il ressort que le syndrome demeure sous-diagnostiqué, au Québec comme ailleurs. À l'inverse, une étude importante a révélé que la prévalence de la prémutation est de 1 sur 259 femmes au Québec.

Deux laboratoires offrent des tests moléculaires pour le gène FMR1. Le laboratoire du département de biochimie du CHUQ (pavillon Saint-François d'Assise) offre le test depuis fin 1991 et le laboratoire de biologie moléculaire de l'hôpital Sainte-Justine a développé un test en 1997. La méthode de référence est en vigueur au laboratoire du département de biochimie du CHUQ (pavillon Saint-François d'Assise), alors qu'au laboratoire de biologie moléculaire de Sainte-Justine, une méthode alternative avec PCR en première intention, dont la validation analytique n'a pas encore été documentée dans la littérature, a été utilisée initialement. Toutefois, à la lumière des résultats préliminaires d'un projet de validation récent, effectué conjointement avec le laboratoire du CHUQ, les responsables du laboratoire de l'hôpital Sainte-Justine prévoient modifier leur protocole diagnostique.

Le nombre de demandes d'analyse augmente progressivement, atteignant 700 à 800 tests annuellement depuis quelques années. Il semble qu'un nombre croissant de demandes sont effectuées pour un retard de développement et des troubles d'apprentissage et que les diagnostics tendent à être posés plus précocement. Compte tenu de cette tendance à recourir à des indications plus larges, du sous-diagnostic du syndrome et du dénombrement incomplet des familles, il est vraisemblable que la demande se maintienne ou continue à croître au cours des prochaines années. Les budgets alloués à la facturation interhospitalière pour les tests en génétique sont un des facteurs pouvant restreindre la demande de tests et compromettre l'accessibilité équitable aux tests. Enfin, si les laboratoires cités sont actuellement en mesure de répondre à

la demande, il faudrait réévaluer leurs capacités advenant une augmentation substantielle de la demande, laquelle pourrait survenir par le biais d'une modification des pratiques ou par la mise sur pied de projets pilotes visant à évaluer de nouvelles stratégies de diagnostic et de dépistage.

Si, actuellement, il peut être justifié de supporter deux laboratoires au Québec pour effectuer ces analyses compte tenu de la demande croissante de tests et des recommandations en matière de prescription formulées par les associations professionnelles, il n'est toutefois pas souhaitable de multiplier davantage le nombre de laboratoires offrant le test, étant donné l'expertise requise pour sa réalisation et son interprétation et l'importance d'une collaboration étroite entre les laboratoires de recherche et de services. De plus, il serait souhaitable que les protocoles diagnostiques soient harmonisés et que soit instauré un système de contrôle de qualité pour l'ensemble des tests moléculaires.

L'examen du contexte québécois démontre qu'il n'y a pas, actuellement, de prise en charge médico-sociale ou éducative spécifique des personnes et des familles touchées par le syndrome. Depuis le mouvement de désinstitutionnalisation et d'intégration scolaire et sociale des personnes ayant une déficience intellectuelle, cette prise en charge est assurée à la fois ou en alternance par le milieu médical, les CLSC, les milieux scolaires, les centres de réadaptation, en association avec le milieu familial. L'implication de tous ces secteurs, avec leurs mandats respectifs, ainsi que la nature progressive et la multiplicité des facettes du syndrome du X fragile, font qu'il existe 1) de multiples portes d'entrée et filières menant au diagnostic ; 2) des approches peu standardisées quant au bilan diagnostique ; 3) différentes modalités de prise en charge aux plans de la rééducation et de l'adaptation sociale ; et 4) plusieurs types de cheminements scolaires.

Cette diversité des cheminements individuels ne pose pas, en soi, de problèmes en autant que l'accessibilité aux services, la continuité de ceux-ci et leur complémentarité soient assurées. Ces conditions ne peuvent être pleinement réalisées que si les services requis sont disponibles et que leur coordination est efficace. Malgré les efforts réalisés, dans le réseau de la santé et des services sociaux, pour améliorer la coordination sur le plan organisationnel et malgré les possibilités qu'offre la formulation de plans de services individualisés pour favoriser la continuité et la complémentarité des services à l'échelle individuelle, force est de constater que les obstacles à la coordination contribuent à freiner l'accessibilité aux services et que la dispersion des ressources mine leur utilisation optimale. De plus, la disponibilité de certains services est entravée par les coupures budgétaires des dernières années et la pénurie de certaines ressources humaines dans les réseaux de la santé et des services sociaux et de l'éducation. Enfin, l'ensemble de ces problèmes est accentué par un manque de communication et de collaboration entre les secteurs médicaux, sociaux et scolaires.

Ces problèmes d'accessibilité, de continuité et de complémentarité des services soumettent les individus atteints et leurs familles à un fardeau additionnel. En effet, les parents, qui ont déjà à assumer au quotidien la prise en charge d'enfants aux besoins particuliers, sont fréquemment amenés à entreprendre des démarches administratives exigeantes et à renégocier l'obtention de services avec les divers milieux ayant des responsabilités à cet égard. Quant aux enfants atteints, le manque de services en temps opportun, ainsi que les problèmes de continuité qui perturbent la stabilité de leur environnement, pourraient avoir des conséquences néfastes sur leur développement.

Compte tenu des lacunes actuelles dans l'offre de services et de la responsabilité qui incombe aux promoteurs d'une stratégie de diagnostic et de dépistage, la question de l'utilité du diagnostic précoce (pour les stratégies visant l'identification des sujets atteints) se pose relativement à une amélioration, par rapport à la situation actuelle, de l'accessibilité, de la continuité et de la complémentarité des services offerts aux familles concernées. À cet égard, il ressort que des bénéfices pourraient être obtenus en autant qu'un effort substantiel d'information vienne préparer les intervenants à intégrer le diagnostic comme outil de planification et de coordination des services.

S'il n'y a pas de bénéfices directs reconnus en matière de thérapeutique pour le sujet atteint, un diagnostic précoce procurerait un bénéfice incontestable en terme de définition des besoins du sujet atteint et de sa famille. La confirmation diagnostique chez un individu symptomatique pourrait ainsi contribuer à mieux planifier les soins et les services requis. Même si cette contribution demeure difficile à apprécier, il s'avère primordial de concevoir l'offre du test en association avec une meilleure coordination des efforts pour améliorer l'orientation des individus atteints et leurs familles vers les services disponibles, d'améliorer l'accès en temps opportun aux services requis et d'adapter les services disponibles aux besoins spécifiques des individus et de leur famille.

### *Stratégies de diagnostic et de dépistage*

Selon que l'on procède au diagnostic et dépistage des sujets atteints (pratique clinique actuelle du diagnostic, diagnostic prénatal, diagnostic et dépistage proactif auprès de populations à risque élevé, dépistage néonatal), d'une part, ou au dépistage des individus porteurs à risque de transmettre le syndrome (dépistage familial en cascade, dépistage chez les femmes avec histoire familiale de retard mental ou d'autres signes d'appel, dépistage chez les femmes enceintes sans antécédents familiaux particuliers, dépistage préconceptionnel chez les femmes en âge de procréer), d'autre part, les objectifs ne sont pas identiques. En ce qui concerne le diagnostic et dépistage des sujets atteints, l'impact habituellement escompté par l'établissement d'un diagnostic précis est une prise en charge appropriée du sujet atteint tant du point de vue médical, que psychosocial et éducatif. Le dépistage des individus porteurs, quant à lui, est effectué dans le but d'identifier les sujets à risque de transmettre le syndrome à leur descendance et, grâce au conseil génétique, de leur permettre de faire des choix reproductifs éclairés. Habituellement, le diagnostic des sujets atteints est suivi du dépistage familial en cascade.

L'évaluation des stratégies de dépistage repose sur une appréciation de l'utilité, de la faisabilité et de l'acceptabilité des diverses stratégies envisageables. Pour ce faire, l'expérience accumulée au plan international doit être confrontée au contexte régional, qui conditionne en partie leur faisabilité et leur acceptabilité, ainsi que leur utilité. À cet égard, il faut trop souvent s'appuyer sur des données incomplètes quant à l'utilité et l'acceptabilité des stratégies pour lesquelles l'expérience internationale est limitée.

Plusieurs arguments peuvent être avancés pour invoquer la pertinence d'un dépistage auprès de populations à risque faible : le syndrome demeure sous-diagnostiqué ; environ un tiers des cas du

syndrome sont issus de familles sans antécédents familiaux de retard mental ; la prévalence des prémutations est élevée ; et la proportion de porteurs pouvant être rejoints par un dépistage de sujets à haut risque suivi d'un dépistage familial en cascade serait nettement inférieure aux résultats escomptés pour un dépistage plus systématique de population à risque faible. Cependant, le dépistage néonatal ne peut être recommandé présentement en raison des problèmes liés à l'identification des porteurs de prémutations et de l'absence de bénéfices associés à la prise en charge précoce. Le dépistage à l'étape préconceptionnelle et le dépistage systématique auprès des femmes enceintes sans histoire familiale particulière se heurtent également aux limites de nos capacités sur le plan pronostique. Ces lacunes concernent essentiellement le risque d'expansion d'une prémutation maternelle en une mutation complète chez ses enfants en l'absence d'histoire familiale et la prédiction de l'atteinte cognitive chez les fœtus féminins porteurs d'une mutation complète, deux éléments essentiels pour préciser le risque de transmission du syndrome à la descendance. Comme on reconnaît au dépistage des femmes à risque faible une utilité potentielle malgré le peu d'expérience accumulée à l'échelle internationale, il est à espérer que les projets pilotes en cours dans divers pays examinent adéquatement les bénéfices, les risques et les principaux enjeux sous-tendant l'acceptabilité de ces approches.

Pour les stratégies de dépistage proactif de population à risque élevé, on dispose d'une vaste expérience internationale, suggérant que les programmes existants sont généralement bien acceptés et qu'ils répondent à un besoin des familles s'ils sont suivis d'un dépistage familial en cascade. Cependant, cette approche comporte des limites maintenant bien identifiées : ces programmes finissent par atteindre un seuil de rendement décroissant pour l'identification des sujets atteints ; l'évaluation des familles est souvent incomplète ; les porteurs sans antécédents familiaux ne peuvent bénéficier du service. De plus, la majorité des études ont porté sur des indications limitées, retard mental surtout, et ne correspondent donc pas à un objectif additionnel, de mise aujourd'hui, qui est d'identifier le plus précocement possible les sujets atteints. L'atteinte de cet objectif requiert l'élargissement des indications diagnostiques et l'utilisation concomitante d'autres critères de sélection, deux facettes du dépistage sur lesquelles il n'y a précisément pas de consensus dans la littérature. Par ailleurs, la faisabilité de cette stratégie est clairement fonction de l'organisation régionale des services, et particulièrement de la centralisation des services éducatifs et des services spécialisés offerts à la clientèle visée. Or, il semble qu'au Québec, étant donné l'ampleur du mouvement vers l'insertion sociale et l'intégration scolaire, la prise en charge des enfants avec retard de développement, déficience intellectuelle ou difficultés d'apprentissage soit très variable et très dispersée, aussi bien dans le milieu médical que social et scolaire. Enfin, l'acceptabilité sociale d'une approche proactive sélective au Québec n'est pas chose acquise, étant donné le peu d'information sur le syndrome dont disposent la population et de nombreux professionnels.

Par conséquent, aucune stratégie de dépistage proactif de population à risque élevé ou de dépistage de population à risque faible ne peut être recommandée pour l'instant, puisque ces stratégies soulèvent de nombreux enjeux éthiques devant être débattus et que plusieurs problèmes scientifiques doivent au préalable être résolus. Il faudrait, de plus, disposer de tests validés adaptés à un dépistage à grande échelle. L'évolution des méthodes et des connaissances dans ce domaine est extrêmement rapide de sorte qu'à l'avenir, le bilan de la situation devra être révisé à la lumière des nouveaux développements.

Dans l'immédiat, il faut donc davantage miser sur une amélioration de la pratique actuelle du diagnostic des sujets atteints (pratique clinique répondant à la demande des familles de personnes symptomatiques) et du dépistage des personnes à risque de transmettre le syndrome à leur descendance (dépistage familial en cascade et diagnostic prénatal en cas d'histoire familiale du syndrome ; dépistage des femmes enceintes avec histoire familiale de retard mental lorsque le diagnostic ne peut être établi au préalable chez un apparenté symptomatique). À cet égard, les lacunes révélées par l'examen du contexte québécois se situent à plusieurs niveaux. La variabilité et l'apparition insidieuse des symptômes ainsi que la méconnaissance relative de cette entité clinique en première ligne, la multiplicité des portes d'entrée dans le système, le manque de collaboration entre le milieu de la santé et le système scolaire et préscolaire et l'absence de bilan standardisé pour le retard de développement et le retard mental conduisent à des filières de recrutement très variables et à une présélection non planifiée et font en sorte que le syndrome du X fragile reste sous-diagnostiqué. De plus, le cheminement « prédiagnostique » est décrit comme laborieux et pénible par les parents et le support psychosocial lors de la communication du diagnostic, l'accessibilité en temps opportun au conseil génétique et la référence vers les services de support et d'adaptation requis s'avèrent fort variables. Enfin, l'organisation des services n'a pas seulement un impact sur les filières de recrutement menant au diagnostic, mais aussi sur la prise en charge des individus atteints et leur famille.

Une amélioration de la pratique actuelle pourrait par conséquent être envisagée à plusieurs niveaux : celui de la pratique professionnelle et celui de l'organisation des services, assortis à une diffusion plus large de l'information. Du point de vue des pratiques professionnelles, l'élaboration et la diffusion d'un bilan standardisé pour le retard de développement et le retard mental aurait l'avantage de favoriser une mise au point diagnostique dont bénéficieraient tous les enfants concernés. Du point de vue organisationnel, le problème de la coordination intersectorielle est le plus flagrant et tout effort d'amélioration devrait viser essentiellement à promouvoir l'intégration des services de diagnostic et de suivi médical, du bilan cognitif et fonctionnel et de l'offre de services de rééducation et d'adaptation. Un tel objectif pourrait, par exemple, être atteint soit par la mise sur pied d'un réseau d'orientation, soit par le développement de centres véritablement multidisciplinaires dédiés à la déficience intellectuelle mais aussi aux signes précurseurs comme le retard de développement ou le retard de l'acquisition du langage. Toute démarche en ce sens requerra une responsabilisation des intervenants et organismes impliqués, ainsi qu'un effort substantiel de concertation.

### *Aspects éthiques et sociaux*

Les implications éthiques et sociales sont liées à la fois au diagnostic et au dépistage du syndrome du X fragile dans les familles touchées, aux conditions dans lesquelles les tests sont prescrits et à l'organisation des services qui s'y rapportent.

L'identification du syndrome du X fragile comporte des enjeux éthiques liés au processus du bilan diagnostique, à l'annonce de celui-ci et au suivi qui est proposé par la suite. Les impacts du diagnostic du syndrome varient en fonction des milieux et des circonstances dans lesquels le test est prescrit et selon les individus concernés. Les impacts de l'identification du syndrome, la dissémination des informations au sein des familles, le recours au diagnostic prénatal et les attitudes face à l'avortement d'un fœtus atteint

ainsi que les attitudes face au dépistage et à la communication d'un statut de porteur chez les enfants sont autant d'aspects abordés. Les problèmes de stigmatisation et de discrimination, plus souvent évoqués dans le cadre de l'utilisation du diagnostic génétique à des fins non médicales, risquent de se poser de manière plus aiguë dans le cadre de programmes de dépistage, comme ceux réalisés ailleurs dans des écoles pour le syndrome du X fragile. Les sources de stigmatisation sont multiples, celles-ci pouvant provenir des milieux scolaires, de la communauté ou des responsables du dépistage.

La qualité des services de diagnostic et de dépistage du syndrome du X fragile dépend de l'efficacité du test offert, de la qualité des services de laboratoire, ainsi que de l'offre de services cliniques qui reposent sur des effectifs suffisants et compétents. Tout test génétique devrait être effectué dans le cadre d'un acte médical avec les standards de pratique et les protections que cet encadrement apporte. Pour être intégrée judicieusement dans la pratique médicale, l'offre du test doit être accompagnée d'un conseil génétique adapté aux particularités du syndrome pour qu'une information complète et adéquate soit transmise et pour fournir le soutien psychosocial indispensable à la communication de ces informations. Le respect de l'autonomie, de la vie privée et du maintien de la confidentialité, principes éthiques qui sous-tendent les normes de la pratique médicale, reçoivent une interprétation spécifique au contexte de la génétique. Ces normes de pratique dont s'est dotée la génétique médicale devraient prévaloir quand d'autres spécialités médicales sont impliquées dans l'utilisation des tests et la communication de l'information génétique, comme s'est souvent le cas pour le syndrome du X fragile. Par ailleurs, la possibilité de commercialiser les tests soulève plusieurs questions en ce qui a trait à l'évaluation de la valeur des tests et à l'interprétation de ceux-ci, au contrôle de qualité et à l'offre concomitante d'un suivi médical et d'un conseil génétique approprié.

La mise en place d'un service de diagnostic et de dépistage relève aussi des pouvoirs publics. Du point de vue des soins de santé, la responsabilité des pouvoirs publics couvre l'offre de services jugés nécessaires, l'allocation des ressources entre différents services, l'organisation des services cliniques et de laboratoires ainsi qu'une assurance de qualité. En ce qui a trait au syndrome du X fragile, la multiplicité des organismes et des intervenants impliqués dans l'offre de services, les manques de collaboration entre les milieux de la santé et de l'éducation, le manque de disponibilité pour assurer une coordination efficace des services et les nombreuses coupures dans les services spécialisés obligent les parents à déployer temps et ressources pour avoir accès aux services. En bref, le contexte actuel du partage des responsabilités pour l'organisation des services a des conséquences importantes, d'une part sur les filières de recrutement menant à la demande du test diagnostique et, d'autre part, sur le plan de l'accessibilité aux services pour les personnes touchées par le syndrome et leurs familles.

Les dimensions socio-éthiques entourant l'identification du syndrome du X fragile soulignent la nécessité de bien encadrer les services de diagnostic et de dépistage pour en assurer les bienfaits potentiels et pour minimiser les préjudices qui peuvent accompagner l'implantation de ces services. Les professionnels de la génétique, qui ont contribué de manière significative à l'émergence des normes actuelles en génétique médicale, ainsi que les professionnels de la santé et des services sociaux impliqués dans le bilan diagnostique et l'offre de services de rééducation fonctionnelle et d'adaptation sociale, qui sont en contact direct avec les familles, ont une responsabilité à cet égard. À un second niveau, le législateur et les pouvoirs

publics se doivent de mettre en place les conditions nécessaires pour garantir la qualité et l'accessibilité des services offerts, tout en protégeant les individus contre les préjudices. Il va sans dire que ces services doivent être dispensés selon les principes éthiques fondamentaux du respect de la dignité, de l'autonomie et de la vie privée des personnes, et en accord avec les valeurs du système de santé, dont l'équité.

### **Conclusion**

En conséquence, l'Agence estime :

1. que les ressources médicales, sociales et éducatives requises doivent être disponibles pour répondre en temps opportun et de manière appropriée aux besoins des familles touchées par le syndrome du X fragile ;
2. que les partenaires du réseau de la santé et des services sociaux et du réseau de l'éducation doivent examiner les avenues possibles afin d'améliorer l'identification précoce et le bilan diagnostique des enfants présentant des signes d'appel compatibles avec le syndrome du X fragile, en accordant une attention particulière aux services disponibles pour les enfants avec un retard de développement ;
3. qu'un ou deux services de laboratoire doivent être disponibles pour effectuer, pour l'ensemble du Québec, les tests moléculaires pour le syndrome du X fragile dans les contextes suivants :
  - le diagnostic moléculaire du syndrome du X fragile chez un individu symptomatique qui présente soit une indication reconnue par les lignes directrices des associations médicales, soit des signes compatibles ou associés au syndrome, selon le jugement du médecin prescripteur ;
  - le dépistage familial en cascade des apparentés d'un sujet atteint ;
  - la confirmation d'un statut de porteur chez une femme enceinte qui présente des antécédents familiaux de signes d'appel associés au syndrome ;
  - le diagnostic prénatal, si la mère est porteuse d'une prémutation ou d'une mutation complète.
4. que tout service de laboratoire doit être soumis à des contrôles de qualité ;
5. que les partenaires du réseau de la santé et des services sociaux, du réseau de l'éducation et du milieu du travail doivent renforcer la collaboration intersectorielle au niveau régional en vue d'améliorer la coordination et la continuité des services offerts aux individus atteints et à leurs familles ;
6. que les questions d'accessibilité, de continuité et de complémentarité des services pour le syndrome du X fragile traduisent en partie une problématique organisationnelle qui affecte aussi les enfants présentant des retards de développement d'autres étiologies et leurs familles, de sorte que les efforts à déployer devraient s'inscrire dans une démarche cohérente au bénéfice de l'ensemble de ces familles ;

7. que les pouvoirs publics se doivent de privilégier un type d'organisation des services qui favorise le respect des personnes, assure la même accessibilité aux services dans toutes les régions et prévienne la discrimination, particulièrement dans le domaine des assurances ;
8. que les recherches doivent être poursuivies, ici comme ailleurs, en vue de mieux documenter les aspects suivants :
  - l'épidémiologie du syndrome dans la population générale ;
  - le risque de transmission héréditaire du syndrome ;
  - la prédiction du phénotype ;
  - le développement de tests génétiques mieux adaptés à une utilisation à grand débit ;
  - l'impact psychosocial du diagnostic, du dépistage et du conseil génétique ;
9. qu'il est essentiel d'évaluer, par le biais de projets pilotes, toute stratégie de diagnostic et de dépistage de population à risque élevé ou à risque faible dont l'implantation serait envisagée, en tenant compte des critères suivants :
  - de la faisabilité sur les plans technique, organisationnel et économique ;
  - de l'efficacité selon le nombre d'individus ou de couples ayant bénéficié du conseil génétique et d'un suivi répondant à leurs besoins ;
  - de l'utilité en fonction des services déjà accessibles ;
  - et de l'acceptabilité des points de vue éthique et social.