

Article

« Profil génétique et prévalence de la fibrose kystique dans les communautés acadiennes et francophones des Maritimes »

Frédéric Chappe, Karla McGrath, Walter Robinson et Valérie Chappe
Francophonies d'Amérique, n° 28, 2009, p. 155-174.

Pour citer cet article, utiliser l'information suivante :

URI: <http://id.erudit.org/iderudit/044987ar>

DOI: 10.7202/044987ar

Note : les règles d'écriture des références bibliographiques peuvent varier selon les différents domaines du savoir.

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter à l'URI <https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche. Érudit offre des services d'édition numérique de documents scientifiques depuis 1998.

Pour communiquer avec les responsables d'Érudit : info@erudit.org

Profil génétique et prévalence de la fibrose kystique dans les communautés acadiennes et francophones des Maritimes

Frédéric CHAPPE, Karla McGRATH,
Walter ROBINSON ET Valérie CHAPPE
Université Dalhousie

Les Acadiens et les francophones des provinces maritimes placent la santé en tête de leurs préoccupations. Cependant, très peu de données scientifiques existent pour déterminer les besoins spécifiques de ces communautés. Dans cet article, nous allons discuter de la situation des Acadiens et des francophones de la Nouvelle-Écosse, du Nouveau-Brunswick et de l'Île-du-Prince-Édouard face à la fibrose kystique (FK). La fibrose kystique est la maladie génétique mortelle la plus répandue en Amérique du Nord et en Europe. Au Canada, environ 3 600 personnes en sont atteintes et une personne sur 25 porte une mutation dans le gène CFTR, dont le dysfonctionnement entraîne la dégradation progressive des systèmes respiratoire, digestif et pancréatique. Dans les provinces maritimes, 245 patients sont suivis régulièrement à la clinique de Halifax. La proportion exacte de francophones n'est pas connue, car la langue maternelle n'est pas indiquée de façon systématique dans les dossiers médicaux de la Nouvelle-Écosse. Cependant, en nous basant sur les renseignements recueillis par le personnel médical de la clinique, les communications avec les patients et les membres de la communauté, ainsi que sur la distribution géographique de ces communautés, nous pouvons estimer la prévalence de la maladie dans les communautés acadiennes et francophones de ces provinces. De plus, grâce au soutien financier de la Fondation canadienne de la fibrose kystique (FCFK ou CCFF en anglais), nous avons étudié les données recueillies à la clinique de fibrose kystique de Halifax pour établir un profil général des patients présentement suivis afin de mieux comprendre la relation entre mutation génétique et gravité de la maladie, ce qui devrait permettre de développer des recherches moléculaires spécifiques visant à découvrir de nouvelles

thérapies ciblées. Nous avons également comparé les données médicales des patients des régions francophones par rapport aux autres régions de chaque province, afin d'établir un profil de ces communautés en ce qui concerne la fibrose kystique. Notre objectif à long terme est d'augmenter la capacité de dépistage de la clinique de Halifax pour diagnostiquer tous les cas de fibrose kystique ou de maladies associées et offrir le traitement nécessaire.

Méthodes d'analyse

Nous avons consulté les données publiées par Santé Canada sur la santé des Acadiens et des francophones des provinces maritimes : Nouveau-Brunswick, Nouvelle-Écosse et Île-du-Prince-Édouard, et plus particulièrement sur la santé respiratoire au Canada.

Pour la fibrose kystique, nous avons comparé les données recueillies à la clinique de fibrose kystique de Halifax avec les données du registre des patients de la FCFK, et nous avons consulté la littérature scientifique disponible sur la fibrose kystique et les populations francophones de l'Amérique du Nord. Nous avons également effectué des comparaisons avec les études sur la fibrose kystique en Europe (prévalence, type de mutations, effet fondateur ou géographique).

Pour évaluer la situation des Acadiens et des francophones des Maritimes en ce qui a trait à la fibrose kystique, en l'absence de données sur la langue maternelle dans les dossiers médicaux de la Nouvelle-Écosse, nous avons interrogé les médecins spécialistes, les infirmières et certains patients. Nous avons également consulté des membres de la communauté et les responsables des différentes sections locales de la FCFK dans les Maritimes. Dans un deuxième temps, nous avons utilisé les codes postaux disponibles et les données de Statistique Canada pour déterminer le nombre de patients dans les zones où la proportion de francophones est supérieure à la moyenne pour chaque province. Nous avons ensuite posé l'hypothèse qu'il y a de fortes chances que les patients situés dans ces zones soient francophones. Il est à noter que la proportion de patients francophones de la Nouvelle-Écosse pourrait être sous-estimée par cette méthode, car la région de Halifax ne fait pas partie des régions dites francophones pour cette étude puisque le pourcentage de francophones y est inférieur à 5 %. Bien qu'environ 10 000 francophones y soient localisés, leur éparpil-

lement géographique ne permet pas d'utiliser l'hypothèse énoncée plus haut. D'un autre côté, l'information fournie par les infirmières et les patients indique qu'un seul patient francophone réside à Halifax, ce qui minimise le taux d'erreur pour cette province.

Nous reconnaissons que ces résultats ne sont pas définitifs, mais qu'ils représentent l'estimation la plus juste dans l'état des connaissances. Les études à venir devront inclure des méthodes élargies de recensement et de consultation des membres de la communauté acadienne et francophone des Maritimes.

Résultats et discussion

Des consultations menées auprès des communautés acadiennes et francophones des provinces de l'Atlantique en 2001 ont permis de définir certaines priorités et les défis rencontrés par ces communautés (Santé Canada, 2001). Notons, tout d'abord, que les Acadiens et les francophones des provinces maritimes placent la santé en tête de leurs préoccupations. Cependant, très peu de données scientifiques existent pour déterminer les besoins spécifiques de ces communautés, qui se disent en moins bonne santé que la majorité anglophone (Paul d'Entremont, Réseau-Santé Nouvelle-Écosse). Les données disponibles sur la santé dans ces provinces ne font pas la distinction entre anglophones et francophones et ne permettent donc pas aux communautés acadiennes et francophones d'avoir des données propres à leur situation. Pourtant, un facteur jugé déterminant dans la santé des communautés en situation minoritaire, ou extrêmement minoritaire comme c'est le cas pour la Nouvelle-Écosse et l'Île-du-Prince-Édouard, est l'accès aux services de santé dans la langue maternelle. L'absence d'études scientifiques spécifiques au contexte des communautés acadiennes et francophones représente un obstacle important au développement et au mieux-être de ces communautés de langue officielle en situation minoritaire. Ainsi, il n'est pas possible à l'heure actuelle de savoir avec certitude si une différence existe en termes de taux d'hospitalisation ou de consultations médicales, ou encore, s'il s'agit d'une perception de la population francophone attribuable à des obstacles culturels, linguistiques ou autres quant à l'accessibilité des services de santé offerts. À notre connaissance, cette composante de la santé n'a pas encore été validée par des données statistiques dans les provinces maritimes bien qu'il existe quelques rapports d'études qui montrent

clairement une disparité dans l'état de santé des communautés francophones en situation minoritaire en Ontario. Ainsi, l'absence d'études propres aux besoins de ces communautés représente en soit une négation des besoins spécifiques des francophones en situation minoritaire dans les Maritimes. C'est également un frein au développement de ces communautés qui n'ont de ce fait que peu de moyens pour demander les services dont elles ont besoin.

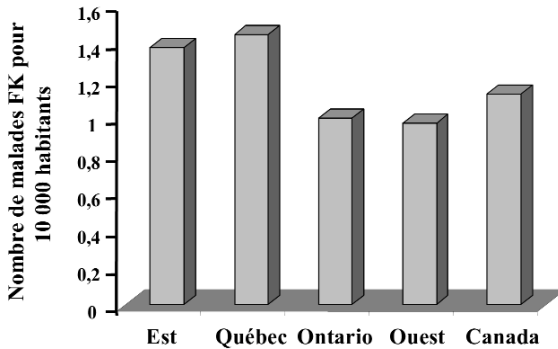
Les maladies respiratoires occupent la première place dans les pré-occupations des Acadiens et des francophones des Maritimes. D'après le rapport publié en 2001 par Santé Canada sur les maladies respiratoires au Canada, plus de 3 millions de Canadiens souffrent de maladies respiratoires chroniques comme l'asthme, la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), la bronchiolite et la fibrose kystique. Les maladies respiratoires sont en forte progression, notamment chez les femmes, et constituent un grave problème de santé au Canada. Le taux annuel d'hospitalisations attribuées aux maladies respiratoires représente environ 10 % de toutes les causes d'hospitalisation. Les maladies respiratoires viennent au troisième rang des causes d'hospitalisation les plus courantes. En règle générale, les taux d'hospitalisation et de mortalité causées par des maladies respiratoires comme l'asthme, les MPOC (bronchite et emphysème) et des maladies respiratoires infectieuses (grippe, pneumonie) sont plus élevés dans les provinces de l'est du Canada.

Les maladies respiratoires infectieuses peuvent avoir un effet aggravant pour les personnes atteintes de fibrose kystique. Les provinces de l'est du Canada présentent une incidence élevée de la fibrose kystique, comparable à celle du Québec (Santé Canada et registre des patients de la FCFK), qui a le taux le plus élevé au pays (Figure 1).

Fibrose kystique: l'ampleur de la maladie

La fibrose kystique est la maladie génétique mortelle la plus répandue dans les populations caucasiennes en Amérique du Nord et en Europe. Dans le monde, environ 1 enfant sur 2 500 naît avec la fibrose kystique. Au Canada, la proportion est de 1 nouveau-né sur 3 600. Mais cette proportion est très variable selon les provinces et les régions considérées. Dans certaines régions où la majorité de la population est issue d'un petit nombre de familles fondatrices, cette proportion peut

Figure 1
Nombre de personnes atteintes de fibrose kystique (FK) au Canada, réparties par région



Graphique établi à partir du registre des patients de la Fondation canadienne de la fibrose kystique.

être bien plus élevée. C'est le cas, notamment, au Québec et, plus particulièrement, dans certaines régions comme le Saguenay–Lac-St-Jean (au nord-est de Québec) où 1 enfant sur 895 naît atteint de fibrose kystique et 1 personne sur 15 est un porteur sain (Bobadilla *et al.*, 2002; Laberge *et al.*, 2005; Rozen *et al.*, 1990). Cela provient vraisemblablement de ce que l'on appelle l'effet fondateur, qui correspond à l'établissement d'un petit nombre d'individus issus d'une même population, dans un nouveau territoire. Les études d'Evelyne Heyer et Marc Tremblay (1995) ont, notamment, montré que pour les personnes atteintes de maladies génétiques, incluant la fibrose kystique, dans la région du Saguenay, on estime que 80 % de leur patrimoine génétique provient des colons fondateurs qui se sont établis en Nouvelle-France au XVII^e siècle. On retrouve cette disparité dans la prévalence de la maladie entre les régions dans plusieurs pays d'Europe et, notamment, en France où la prévalence est sensiblement identique à celle du Canada, et où les régions du Nord-Ouest sont les plus touchées. Il est intéressant de noter que c'est principalement de ces régions que les colons français fondateurs de l'Acadie et de la Nouvelle-France étaient originaires (Estivill *et al.*, 1997). Très peu d'études sur l'effet fondateur de la fibrose kystique et d'autres maladies génétiques ont été réalisées pour les populations francophones en Amérique du Nord hors Québec.

Les communautés acadiennes actuelles sont composées principalement d'individus descendants d'un petit nombre de fondateurs et dans certaines régions acadiennes de la Nouvelle-Écosse, plus de 75 % des habitants sont encore issus d'ancêtres communs. De plus, d'autres maladies génétiques ont été mises en évidence chez les Acadiens avec une prévalence supérieure à la moyenne ou un trait génétique particulier: le syndrome d'Alström (Collin *et al.*, 1997), le syndrome de Usher (Ebermann *et al.*, 2007) et l'hypercholestérolémie familiale (Davignon et Roy, 1993). Deux études sur les familles francophones du Maine (États-Unis) et les Acadiens de la Louisiane (Cajuns: population acadienne immigrée dans le sud des États-Unis après la déportation de la fin du XVIII^e siècle) montrent quelques caractéristiques génétiques spécifiques à ces groupes de population (Rozen *et al.*, 1990). Cependant, la seule étude sur l'effet fondateur et les maladies génétiques dans la population des Maritimes (Corsten *et al.*, 1994) conclut que bien qu'un effet fondateur explique la prévalence de certaines maladies génétiques et l'absence d'autres dans ces régions, il n'y a pas d'effet fondateur substantiel en ce qui concerne la fibrose kystique. Nos analyses tendent à confirmer ces résultats.

Les origines de la maladie

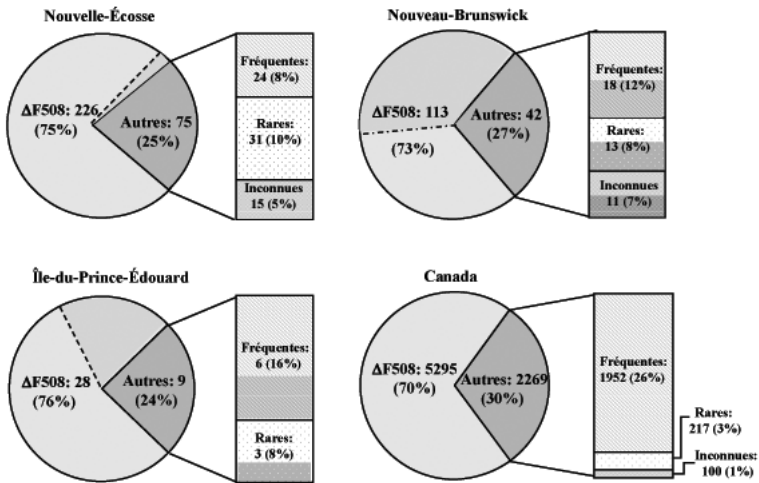
Pour être atteinte de fibrose kystique, une personne doit avoir hérité d'une mutation dans le gène CFTR de la part de chacun de ses deux parents. Ainsi, lorsque les deux parents sont des porteurs sains, c'est-à-dire porteurs d'une seule mutation dans le gène CFTR mais ne sont pas malades, une fois sur quatre leur enfant sera atteint de fibrose kystique; deux fois sur quatre, il sera un porteur sain et une fois sur quatre, il ne sera porteur d'aucune mutation de ce gène. Plus de 1 500 mutations dans le gène CFTR ont été répertoriées chez des patients atteints de fibrose kystique. Sur le plan moléculaire, ces mutations peuvent être regroupées en cinq catégories, liées aux conséquences sur la protéine CFTR, produit du gène CFTR: 1) défaut de synthèse (absence ou faible présence de la protéine CFTR); 2) défaut de maturation; 3) absence de fonction; 4) défaut de régulation et 5) faible abondance de la protéine CFTR. Malgré la grande diversité du nombre de mutations connues dans le gène CFTR, chez plus de 70 % des malades, c'est la mutation $\Delta F508$ (délétion d'une phénylalanine en position 508 de la protéine CFTR) que l'on retrouve. Dans 50 % des cas, les patients fibro-kystiques sont porteurs de deux mutations $\Delta F508$, condition la plus grave. La prévalence de la mutation la plus

répandue ($\Delta F508$) chez les patients suivis à Halifax est légèrement plus élevée que la moyenne canadienne. D'autre part, il y a dans les provinces maritimes une proportion très élevée de mutations très rares, certaines uniques au Canada, par rapport à l'ensemble des mutations répertoriées par la FCFK (Figure 2 et Tableaux 1 et 2). Le caractère unique de ces trois provinces en ce qui concerne la fibrose kystique n'est pas surprenant compte tenu de leur situation géographique et historique.

Les principaux symptômes

La fibrose kystique affecte principalement les poumons et l'appareil digestif (intestin et pancréas) (Ahmed *et al.*, 2003; Belkind-Gerson *et al.*, 2004; Boucher, 2002; De Boeck *et al.*, 2005; Kristidis *et al.*, 1992; Ratjen, 2006; Turcios, 2005). L'infertilité, surtout masculine

Figure 2
Distribution des différentes catégories de mutations par province et au Canada



Le nombre d'allèles porteurs de mutation $\Delta F508$, fréquente, rare (moins de 20 cas répertoriés au Canada) ou inconnus au Canada ainsi que le pourcentage par rapport au nombre total d'allèles étudiés sont indiqués. Pour chaque catégorie, les zones en nuance plus foncée (séparées par des pointillés) correspondent à la proportion d'allèles dans les zones acadiennes et francophones.

Tableau 1
Mutations fréquentes répertoriées chez les patients FK du
Nouveau-Brunswick, de la Nouvelle-Écosse et
de l'Île-du-Prince-Édouard

Mutations fréquentes	NB	%	NE	%	IPE	%	Maritimes	%	Canada	%
*ΔF508	113	72,90	226	75,08	28	75,68	367	74,44	5295	70,95
G551D	3	1,94	5	1,66	1	2,70	9	1,83	114	1,53
*N1303K	1	0,65	2	0,66	5	13,51	8	1,62	68	0,91
*ΔI507	1	0,65	7	2,33			8	1,62	ND	
*621 + 1G>T	5	3,23	1	0,33			6	1,22	219	2,93
*G542X	3	1,94	3	1,00			6	1,22	119	1,59
*R553X	1	0,65	2	0,66			3	0,61	31	0,42
G85E	1	0,65	2	0,66			3	0,61	41	0,55
A455E			2	0,66			2	0,41	78	1,05
W1282X			2	0,66			2	0,41	44	0,59
*1717-1G>A	1	0,65	1	0,33			2	0,41	28	0,38
711 + 1G>T			1	0,33			1	0,20	73	0,98
L206W			1	0,33			1	0,20	35	0,47
R117H	1	0,65					1	0,20	48	0,64
*I148T	1	0,65					1	0,20	37	0,50

Les valeurs indiquées représentent le nombre d'allèles pour chaque mutation et le pourcentage par rapport au nombre total d'allèles dans chaque province. Pour comparaison, le nombre total d'allèles pour chaque mutation et le pourcentage dans les trois provinces réunies sont indiqués. Enfin, les valeurs répertoriées au Canada par la FCFK pour l'ensemble des patients suivis dans des cliniques de FK sont reportées dans le tableau.

* indique les mutations qui sont présentes dans les régions francophones telles que définies dans notre étude.

(Cuppens et Cassiman, 2004; Jarzabek *et al.*, 2004), causée par l'absence de canaux déférents, est également au nombre des symptômes caractéristiques de mutations dans le gène CFTR, parfois indépendamment d'autres symptômes de la fibrose kystique. Les principales manifestations de la maladie sont l'inflammation et l'infection chronique des voies respiratoires (Griese *et al.*, 2004; Griese *et al.*, 2005; Heijerman, 2005), des sécrétions de mucus très épais, de la difficulté à prendre du poids et un retard de croissance. Mais le niveau de gravité de la maladie est très variable, allant de très grave (dans ce cas, la maladie est généralement diagnostiquée très tôt après la naissance) à très légère (le patient présente une partie seulement des symptômes) avec des cas diagnostiqués durant l'adolescence ou à l'âge adulte (Boyle, 2003; Gilljam *et al.*, 2004). Les paramètres médicaux principalement

Tableau 2
Mutations rares et inconnues répertoriées chez les patients
FK du Nouveau-Brunswick, de la Nouvelle-Écosse et
de l'Île-du-Prince-Édouard

Mutations rares	NB	%	NE	%	IPE	%	Maritimes	%	Canada	%
*P67L			5	1,66	1	2,70	6	1,22	15	0,20
P574H	3	1,94	2	0,66			5	1,01	5	0,07
*R75Q	2	1,29	2	0,66			4	0,81	ND	
*V1240G	2	1,29	2	0,66			4	0,81	ND	
R347P			3	1,00			3	0,61	14	0,19
*I1027T	2	1,29	1	0,33			3	0,61	3	0,04
S4X			2	0,66			2	0,41	ND	
CFTRdel2,3			2	0,66			2	0,41	4	0,05
3659delC	1	0,65	1	0,33			2	0,41	ND	
*ΔI506	1	0,65	1	0,33			2	0,41	ND	
185 + 1G>T			2	0,66			2	0,41	ND	
S912X			2	0,66			2	0,41	ND	
444delA			2	0,66			2	0,41	ND	
E527G			2	0,66			2	0,41	ND	
Q493X			1	0,33			1	0,20	8	0,11
L218X					1	2,70	1	0,20	3	0,04
P99L					1	2,70	1	0,20	ND	
I506L			1	0,33			1	0,20	ND	
4089delA	1	0,65					1	0,20	ND	
*3195del6	1	0,65					1	0,20	ND	
*Inconnues	11	7,10	15	4,98			26	5,27	718	9,62

Les valeurs indiquées représentent le nombre d'allèles pour chaque mutation et le pourcentage par rapport au nombre total d'allèles dans chaque province. Pour comparaison, le nombre total d'allèles pour chaque mutation et le pourcentage dans les trois provinces réunies sont indiqués. Enfin, les valeurs répertoriées au Canada par la FCFK pour l'ensemble des patients suivis dans des cliniques de FK sont reportées dans le tableau. ND indique que le nombre d'allèles est inconnu ou inférieur à 0,1 %.

* indique les mutations qui sont présentes dans les régions francophones telles que définies dans notre étude.

enregistrés pour suivre l'évolution de la maladie sont la fonction pancréatique, le rapport masse/taille corporelle et les fonctions respiratoires (FEV). Lorsque le médecin traitant soupçonne la présence de fibrose kystique, le diagnostic est d'abord vérifié au moyen du test de la sueur (mesure du taux de salinité) (Beauchamp et Lands, 2005). Il est ensuite confirmé par des tests génétiques : recherche de mutations dans le gène CFTR.

À l'heure actuelle, la survie médiane des patients fibro-kystiques est de 37 ans, mais de nombreux patients survivent bien au-delà de 40 ans (Sawicki *et al.*, 2007 ; Fondation canadienne de la fibrose kystique : Registre des patients) grâce aux énormes progrès de la médecine avec le développement de cliniques spécialisées et à l'avancement de la

recherche pour mieux comprendre cette maladie et son origine moléculaire. Pour assurer les meilleurs soins et les meilleures chances de survie aux personnes affectées, il est important de diagnostiquer le plus tôt possible les personnes atteintes par la maladie (Ratjen, 2004, 2006; Rosenfeld, 2005; Siret *et al.*, 2003). Le dépistage à la naissance se fait déjà de façon systématique dans certains pays, dont la France. Depuis quelques années, il y a une forte pression de la part des associations et d'autres intervenants pour qu'un tel dépistage soit mis en place au Canada. Les provinces de l'Alberta et de l'Ontario se sont dotées d'un programme provincial de dépistage de la fibrose kystique chez les nouveau-nés, en 2007 et 2008 respectivement. La Colombie-Britannique a également annoncé la mise en place prochaine d'un programme de dépistage de cette maladie. Il serait cependant souhaitable d'étendre le dépistage néonatal de la fibrose kystique à toutes les provinces du Canada. Cela réduirait notamment le délai de la mise en place d'un suivi médical et d'un traitement approprié des patients souffrant de formes graves de maladies respiratoires chroniques pouvant être des cas de fibrose kystique non diagnostiqués.

La fibrose kystique est une maladie héréditaire qui affecte donc les enfants dès la naissance, et les patients doivent être suivis tout au long de leur vie, car il n'existe pas encore de traitement définitif. Les premiers intervenants de la santé consultés sont généralement les médecins de famille ou les pédiatres, lorsque ces derniers sont disponibles localement. La fibrose kystique est une maladie qui a de multiples facettes. La diversité génétique, en ce qui concerne le gène CFTR, mais aussi des mutations ou polymorphisme dans d'autres gènes pouvant influencer sur l'état de santé, tel que le système immunitaire, ont pour conséquence de très grandes variations dans la gravité de la maladie et dans les symptômes prévalents : respiratoires ou pancréatiques, plus ou moins prononcés dans la petite enfance ou dès la naissance. Et bien que la plupart des personnes atteintes soient diagnostiquées très tôt, certaines personnes ayant une fibrose kystique très légère ne sont diagnostiquées que tardivement. Ces cas sont d'autant plus probables lorsqu'il s'agit de mutations rares ou très rares dans le gène CFTR, qui ne font pas partie des mutations testées lors d'examen génétiques et qui sont associées à l'absence de manifestation pancréatique. Dans les provinces maritimes, les données génétiques montrent qu'il y a une proportion de mutations très rares, voire inconnues, très élevée par rapport à l'ensemble du Canada (Tableau 2 et Figure 2). D'où l'importance d'évaluer la possibilité de cas de fibrose kystique non diagnos-

tiqués et de mieux connaître la prévalence de la maladie dans la population et, notamment, dans les communautés plus à risque pour les maladies génétiques, comme c'est le cas pour les communautés acadiennes.

Les cliniques de fibrose kystique

De nos jours (2007-2008), environ 3 600 personnes au Canada sont suivies dans les cliniques spécialisées pour la fibrose kystique. Avec l'aide de la FCFK, 38 cliniques et 5 centres de transplantation d'organes au pays offrent des soins spécialisés aux familles. La Fondation maintient également un registre des patients où de nombreuses données médicales et génétiques sont recueillies et rendues disponibles aux médecins et aux chercheurs pour des fins de recherche et d'amélioration de la qualité des soins.

La situation des Acadiens et des francophones en situation minoritaire, dans les provinces maritimes

Il existe une clinique de fibrose kystique pour les trois provinces maritimes, située à Halifax, au centre de santé IWK, seul hôpital pédiatrique de l'Atlantique. La clinique de fibrose kystique suit régulièrement environ 245 patients, âgés de 0 à 61 ans, dont une centaine d'adultes (transférés à l'hôpital pour adultes QEII). Une autre clinique de fibrose kystique à St-John, au Nouveau-Brunswick, suit des patients communs en collaboration avec la clinique de Halifax, ainsi que d'autres patients dont les données n'ont pas été incluses dans cette étude. Les patients fibro-kystiques doivent être hospitalisés lorsque de brusques changements dans l'évolution de leur maladie surviennent. En dehors de ces épisodes de crise, d'après les normes et les consensus médicaux sur les traitements les plus appropriés pour les patients fibro-kystiques, des visites régulières tous les trois mois sont recommandées. Du fait de la distance qui sépare beaucoup de familles de la clinique, ce sont les médecins qui se déplacent régulièrement au Nouveau-Brunswick (à Bathurst et à Fredericton), à l'extrémité est de la Nouvelle-Écosse (Sydney) ainsi qu'à l'Île-du-Prince-Édouard (Charlottetown) pour rencontrer les patients. Cependant, de nombreuses régions restent non desservies, et les patients se retrouvent ainsi dans l'obligation de se déplacer jusqu'à Halifax pour leurs visites trimestrielles. De plus, faute de personnel bilingue spécialisé, les services sont actuellement offerts uniquement en anglais. Pourtant, un

facteur jugé déterminant dans la santé des communautés en situation minoritaire, ou extrêmement minoritaire, est l'accessibilité des services de santé dans la langue maternelle.

De nombreuses données sont recueillies sur chaque patient, ce qui permet de suivre l'évolution de la maladie. Les paramètres portant sur la croissance, les fonctions respiratoires, la fonction du pancréas et les mutations trouvées dans le gène CFTR sont des données précieuses qui, avec le consentement des malades, sont utilisées pour la recherche afin d'établir de nouvelles normes de traitements, de faire des comparaisons avec l'ensemble des patients fibro-kystiques au Canada et dans le monde (registre des patients CFF-USA, FCFK-Canada, VLM-France) et de permettre à la recherche fondamentale de progresser vers la découverte des bases moléculaires de la fibrose kystique qui, ultimement, conduiront à la production de médicaments plus efficaces et plus spécifiques.

Patients francophones suivis à la clinique de fibrose kystique de Halifax

Un paramètre essentiel au bien-être des patients ne figure pas dans leur dossier. Il s'agit de leur langue maternelle, ou de la langue dans laquelle ils se sentent le plus à l'aise pour recevoir des soins de santé et expliquer leur état de santé physiologique et émotionnel. Cette donnée n'est pas enregistrée de façon systématique par les hôpitaux, les médecins omnipraticiens ou les spécialistes dans les provinces maritimes. De ce fait, nous ne connaissons pas avec certitude la proportion d'Acadiens et de francophones atteints de fibrose kystique, qui sont suivis à la clinique de Halifax. Il est pourtant fort probable que ces communautés sont gravement touchées par la maladie: inquiétude de la communauté sur son état de santé, perception élevée de maladies respiratoires, contexte historique et géographique, présence d'autres maladies génétiques sont autant d'éléments qui laissent penser que ces communautés sont potentiellement à risque face à la fibrose kystique. Établir un portrait de la maladie pour une population donnée peut également apporter des renseignements précieux pour les médecins quant aux maladies associées et aux symptômes particuliers à évaluer lors de dépistage ou de communication avec les médecins de famille et les pédiatres des régions concernées.

Afin de savoir s'il existe une régionalisation quant à la gravité de la maladie et à sa distribution génétique dans la population francophone de chacune des trois provinces, nous avons effectué des analyses comparatives en nous basant sur l'expérience du personnel médical, des communications avec certains parents d'enfants suivis à la clinique de Halifax, avec des membres de la communauté et des membres des sections locales de la FCFK. Nous nous sommes également basés sur la distribution géographique des malades et les données de Statistique Canada pour estimer la prévalence de la fibrose kystique dans les régions à forte densité de population francophone par rapport à la moyenne provinciale.

Dans un premier temps, nous avons suscité quelques discussions entre les infirmières et les patients suivis à la clinique de fibrose kystique. Onze patients se sont identifiés comme francophones, mais les infirmières croient que ce nombre devrait être revu à la hausse. De plus, certains parents pensent que la proportion de francophones suivis à la clinique est élevée.

L'analyse géographique nous permet d'estimer qu'au Nouveau-Brunswick, 40 patients sur 75 vivent dans des régions francophones (dont 10 dans des zones où plus de 88 % de la population est francophone); en Nouvelle-Écosse, on dénombre 8 patients sur 147 dans la région acadienne du Sud-Ouest et 5 patients sur 23 à l'Île-du-Prince-Édouard dans les régions francophones. Même si ces données devront être confirmées par des questionnaires plus approfondis auprès des patients, cela nous indique que, potentiellement, 53 familles francophones des Maritimes sont touchées par la fibrose kystique et pourraient grandement bénéficier de services en français. Cela renforce également le besoin de développer du matériel d'information en français, spécifique aux provinces maritimes. C'est une des préoccupations indiquées par des membres des sections locales de la FCFK pour soutenir et aider les familles touchées ainsi que pour développer des campagnes de sensibilisation qui, à l'heure actuelle, ne se déroulent qu'en anglais hors Québec.

Si nous analysons plus en détail ces données, les patients homozygotes $\Delta F508/\Delta F508$, mutation la plus fréquemment trouvée chez les patients fibro-kystiques à travers le monde et entraînant une fibrose kystique pouvant être très grave, au Nouveau-Brunswick 67,5 % (27/40) des patients dans les régions francophones sont

$\Delta F508/\Delta F508$, comparativement à 61 % pour l'ensemble de la province. En Nouvelle-Écosse, 87,5 % (7/8) des patients dans les régions francophones sont $\Delta F508/\Delta F508$, comparativement à 59 % pour l'ensemble des patients et 40 % (2/5) des patients dans les régions francophones sont $\Delta F508/\Delta F508$, comparativement à 60 % pour l'ensemble des patients fibro-kystiques à l'Île-du-Prince-Édouard. Ces pourcentages de patients $\Delta F508/\Delta F508$ dans chaque province sont beaucoup plus élevés que la moyenne canadienne, qui est de 52 %. De plus, les résultats montrent qu'il y a plus de patients $\Delta F508/\Delta F508$ dans les régions francophones en Nouvelle-Écosse et au Nouveau-Brunswick. En revanche, on trouve une plus faible proportion de $\Delta F508/\Delta F508$ dans les régions francophones de l'Île-du-Prince-Édouard.

Lorsqu'ils étaient disponibles, nous avons comparé les paramètres médicaux utilisés à la clinique de fibrose kystique comme indicateurs de l'évolution de la maladie: statut pancréatique, index de masse corporelle/taille et fonction respiratoire. Pour les patients $\Delta F508/\Delta F508$, lorsque l'on considère chacune de ces données médicales, il ne semble pas y avoir de différence significative entre les patients vivant dans des régions francophones ou ailleurs dans la province. Cet aspect est observé pour chacune des trois provinces.

En revanche, en ce qui concerne l'âge auquel les patients $\Delta F508/\Delta F508$ ont été diagnostiqués, les résultats sont beaucoup plus variables. Il n'y a pas de différence régionale en Nouvelle-Écosse avec un diagnostic effectué majoritairement entre 0 et 3 ans, quelques patients n'ont cependant pas été diagnostiqués avant l'âge de 7 ans. On observe que 3/6 patients $\Delta F508/\Delta F508$ des régions francophones sont décédés avant l'âge de 20 ans, comparativement à 8/91 dans le reste de la province. Au Nouveau-Brunswick, on observe des différences significatives entre les régions anglophones où l'âge au moment du diagnostic ne dépasse pas 2 ou 3 ans et les régions francophones où certains patients n'ont pas été diagnostiqués avant l'âge de 6 à 12 ans. À l'Île-du-Prince-Édouard, pour l'ensemble des patients $\Delta F508/\Delta F508$, l'âge au moment du diagnostic varie de 0 à 10 ans, ce qui est bien supérieur à la moyenne canadienne de 3,5 ans et comparable à ce qui est observé chez les patients des régions francophones du Nouveau-Brunswick.

Comme nous l'avons mentionné plus haut, l'importance d'un diagnostic précoce pour le traitement de la maladie et donc pour

l'espérance de vie ainsi que pour la qualité de vie des patients fibro-kystiques est largement établie et reconnue. Dans le cas d'un diagnostic tardif, il peut y avoir plus de dommages pulmonaires au moment de la mise en place du traitement. Il est donc étonnant que les patients $\Delta F508/\Delta F508$, porteurs de la mutation la plus répandue et entraînant des symptômes pancréatiques plus graves, fassent l'objet d'un diagnostic très tardif dans les régions francophones du Nouveau-Brunswick et à l'Île-du-Prince-Édouard, et ce, malgré le nombre important de malades dans le cas du Nouveau-Brunswick.

Des études supplémentaires seront nécessaires pour établir les raisons de ces variations entre régions, mais nous pouvons émettre certaines hypothèses telles que la distance par rapport à la clinique de fibrose kystique, située à Halifax, une faible connaissance de la maladie, qui peut parfois être confondue avec de l'asthme infantile allergique ou non, ou encore avec des épisodes d'infection respiratoire à répétition associés, par exemple, au tabagisme des parents. Enfin, les barrières linguistiques et culturelles, ainsi qu'un niveau socioéconomique plus faible dans certaines régions peuvent jouer un grand rôle dans le traitement de la maladie. D'autre part, le rapport d'une étude menée par la FCFK en 2007 concluait que l'accès à certains médicaments jugés essentiels pour traiter la maladie, comme les antibiotiques en aérosol et des enzymes facilitant l'évacuation du mucus des poumons, est nettement plus difficile dans les Maritimes que dans d'autres provinces canadiennes (Fondation canadienne de la fibrose kystique, 2007). Plusieurs patients fibro-kystiques du nord du Nouveau-Brunswick sont suivis dans les cliniques de fibrose kystique du Québec, possiblement pour plusieurs des raisons énoncées ci-dessus. Ces observations, encore une fois, renforcent le fait qu'il semble y avoir un besoin d'information sur la maladie, de dépistage précoce et de services cliniques en français dans les Maritimes.

Diversité génétique

Si l'on considère l'ensemble des mutations autres que $\Delta F508$, on observe une grande diversité par rapport à d'autres provinces comme le Québec et une proportion de mutations très rares ou uniques au Canada, très importante. En Nouvelle-Écosse, sur un total de 301 allèles testés (chaque personne possède deux allèles pour le gène CFTR, un provient du père et l'autre de la mère), 28 mutations autres que $\Delta F508$ ont été répertoriées, dont une seule (G542X) dans les

régions francophones, et 15 allèles contiennent des mutations inconnues chez des patients répartis dans l'ensemble de la province et à l'extérieur des régions acadiennes. Au Nouveau-Brunswick, sur 155 allèles, on compte 18 mutations différentes (autres que $\Delta F508$), dont 11 dans les régions francophones, et des mutations restent inconnues sur 11 allèles, dont 6 chez des patients des régions francophones. À l'Île-du-Prince-Édouard, la diversité génétique, pour le gène CFTR, est beaucoup moins grande avec seulement 5 mutations différentes autres que $\Delta F508$, dont 2 dans les régions francophones pour 37 allèles. Il n'y a pas de mutation inconnue.

Si l'on compare ces données aux études d'Anne-Marie Madore et ses collaborateurs (2008) pour les patients fibro-kystiques du Québec, la diversité de mutations dans le gène CFTR est largement inférieure à ce que l'on observe dans les Maritimes. À la clinique de Chicoutimi (région du Saguenay–Lac-St-Jean, clinique la plus proche de la péninsule acadienne au Nouveau-Brunswick), sur 170 allèles testés on retrouve 10 mutations différentes et une seule est inconnue, ce qui est presque deux fois moins varié qu'au Nouveau-Brunswick malgré un nombre d'allèles testés équivalent. Dans la région de Montréal, les auteurs de cette étude ont rapporté 30 mutations différentes sur 668 allèles; ici le nombre de mutations différentes est plus faible que celui de la Nouvelle-Écosse (29 + 15 inconnues) pour un nombre d'allèles plus de deux fois supérieur.

On relève une autre caractéristique particulière aux patients des Maritimes, soit le nombre très élevé de mutations rares (< 20 allèles au Canada) et inconnues. Dans les trois provinces, on dénombre 20 mutations rares différentes, ce qui représente 57 % de toutes les mutations. De plus, les mutations inconnues sont potentiellement des mutations rares supplémentaires qui n'ont pu être identifiées lors de l'analyse génétique. Il est à noter que toutes ces mutations rares n'ont pas été trouvées dans les allèles des patients de Chicoutimi ou de Sherbrooke et seulement deux cas ont été notés chez les patients francophones de Montréal (Madore *et al.*, 2008). Cela souligne la spécificité génétique des patients des Maritimes.

Lorsque l'on regarde la répartition des mutations rares et inconnues par province et en fonction des régions francophones et anglophones, on trouve 16 mutations rares et 15 inconnues en Nouvelle-Écosse (46 allèles sur 301), mais aucune dans les régions acadiennes.

Au Nouveau-Brunswick, on compte 8 mutations rares différentes et 11 inconnues (24 allèles sur 155), dont 17 allèles dans les régions francophones. À l'Île-du-Prince-Édouard, 3 mutations rares ont été répertoriées, dont 1 (P67L) dans les régions francophones (voir la figure 2 et les tableaux 1 et 2).

Conclusion

Notre analyse indique que plusieurs familles acadiennes et francophones des Maritimes sont touchées par la fibrose kystique et qu'il existe bien un besoin de services en français pour la clinique spécialisée de Halifax. Des disparités régionales sont observées quant à l'âge au moment du diagnostic et aux mutations génétiques observées. Il sera donc nécessaire d'approfondir cette étude pour déterminer les besoins des communautés touchées et leurs spécificités afin d'améliorer le dépistage et le diagnostic. Le besoin de documentation en français, spécifique aux communautés acadiennes, est également à envisager dans le but d'informer sur la maladie et de soutenir les familles affectées. Notre étude montre également le besoin de développer des recherches sur la santé des Acadiens et des francophones des Maritimes, la principale préoccupation de ces communautés.

BIBLIOGRAPHIE

- AHMED, Najma, *et al.* (2003). « Molecular Consequences of Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) Gene Mutations in the Exocrine Pancreas », *Gut*, vol. 52, n° 8 (août), p. 1159-1164.
- BEAUCHAMP, Martin, et Larry C. LANDS (2005). « Sweat-testing: A Review of Current Technical Requirements », *Pediatric Pulmonology*, vol. 39, n° 6 (juin), p. 507-511.
- BELKIND-GERSON, Jaime, *et al.* (2004). « Pancreatic Disorders and Cystic Fibrosis: Working Group Report of the Second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition », *Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition*, vol. 39 (juin), p. 688-694.

- BOBADILLA, Joseph L., *et al.* (2002). « Cystic Fibrosis: A Worldwide Analysis of CFTR Mutations-Correlation with Incidence Data and Application to Screening », *Human Mutation*, vol. 19, n° 6 (juin), p. 575-606.
- BOUCHER, Richard C. (2002). « An Overview of the Pathogenesis of Cystic Fibrosis Lung Disease », *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 54, n° 11 (décembre), p. 1359-1371.
- BOYLE, Michael P. (2003). « Nonclassic Cystic Fibrosis and CFTR-Related Diseases », *Current Opinion Pulmonary Medicine*, vol. 9, n° 6 (novembre), p. 498-503.
- COLLIN, Gayle B., *et al.* (1997). « Homozygosity Mapping at Alstrom Syndrome to Chromosome 2p », *Human Molecular Genetics*, vol. 6, n° 2 (février), p. 213-219.
- CORSTEN, P. Gerard, *et al.* (1994). « Molecular Diagnosis of Cystic Fibrosis in Maritime Canada », *Clinical and Investigative Medicine*, vol. 17, n° 1 (février), p. 1-8.
- CUPPENS, Harry, et Jean-Jacques CASSIMAN (2004). « CFTR Mutations and Polymorphisms in Male Infertility », *International Journal of Andrology*, vol. 27, n° 5 (octobre), p. 251-256.
- DAVIGNON, Jean, et Moorjani S. ROY (1993). « Familial Hypercholesterolemia in French-Canadians: Taking Advantage of the Presence of a "Founder Effect" », *The American Journal of Cardiology*, vol. 72, n° 10 (septembre), p. 6D-10D.
- DE BOECK, Kris, *et al.* (2005). « Pancreatitis among Patients with Cystic Fibrosis: Correlation with Pancreatic Status and Genotype », *Pediatrics*, vol. 115, n° 4 (avril), p. e463-e469.
- EBERMANN, Inga, *et al.* (2007). « Deafblindness in French Canadians from Quebec: A Predominant Founder Mutation in the USH1C Gene Provides the First Genetic link with the Acadian Population », *Genome Biology*, vol. 8, n° 4 (avril), p. R47.
- ESTIVILL, Xavier, *et al.* (1997). « Geographic Distribution and Regional Origin of 272 Cystic Fibrosis Mutations in European Populations: The Biomed CF Mutation Analysis Consortium », *Human Mutation*, vol. 10, n° 2, p. 135-154.
- FONDATION CANADIENNE DE LA FIBROSE KYSTIQUE (2007). « Access to Select Cystic Fibrosis Medications in Canada by Individuals with CF and/or their Families: An Examination of Canada's Publicly-funded Prescription Drug Programs ».
- GILLJAM, Marita, *et al.* (2004). « Clinical Manifestations of Cystic Fibrosis among Patients with Diagnosis in Adulthood », *Chest*, vol. 126, n° 4 (octobre), p. 1215-1224.

- GRIESE, Matthias, *et al.* (2004). « Pulmonary Surfactant, Lung Function, and Endobronchial Inflammation in Cystic Fibrosis », *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 170, n° 9 (novembre), p. 1000-1005.
- GRIESE, Matthias, *et al.* (2005). « Sequential Analysis of Surfactant, Lung Function and Inflammation in Cystic Fibrosis Patients », *Respiratory Research*, n° 6 (novembre), p. 133.
- HEIJERMAN, Harry (2005). « Infection and Inflammation in Cystic Fibrosis: A Short Review », *Journal of Cystic Fibrosis*, vol. 4, supplément 2 (août), p. 3-5.
- HEYER, Evelyne, et Marc TREMBLAY (1995). « Variability of the Genetic Contribution of Quebec Population Founders Associated to some Deleterious Genes », *American Journal of Human Genetics*, vol. 56, n° 4 (avril), p. 970-978.
- JARZABEK, Katarzyna, *et al.* (2004). « Cystic Fibrosis as a Cause of Infertility », *Reproductive Biology*, vol. 4, n° 2 (juillet), p. 119-129.
- KRISTIDIS, Peter, *et al.* (1992). « Genetic Determination of Exocrine Pancreatic Function in Cystic Fibrosis », *American Journal of Human Genetics*, vol. 50, n° 6 (juin), p. 1178-1184.
- LABERGE, Anne-Marie, *et al.* (2005). « Population History and its Impact on Medical Genetics in Quebec », *Clinical Genetics*, vol. 28, n° 4 (octobre), p. 287-301.
- MADORE, Anne-Maire, *et al.* (2008). « Distribution of CFTR Mutations in Saguenay–Lac-Saint-Jean: Proposal of a Panel of Mutations for Population Screening », *Genetics in Medicine*, vol. 10, n° 3 (mars), p. 201-206.
- RATJEN, Felix (2004). « Early Interventions in CF », *Pediatric Pulmonology*, vol. 37, n° 26, p. 88-90.
- RATJEN, Felix (2006). « Treatment of Early Pseudomonas Aeruginosa Infection in Patients with Cystic Fibrosis », *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, vol. 12, n° 6 (novembre), p. 428-432.
- ROSENFELD, Margaret (2005). « Overview of Published Evidence on Outcomes with Early Diagnosis from Large US Observational Studies », *Journal of Pediatrics*, vol. 147, n° 3 (septembre), p. S11-S14.
- ROZEN, Rima, *et al.* (1990). « Cystic Fibrosis Mutations in North American Populations of French Ancestry: Analysis of Quebec French-Canadian and Louisiana Acadian Families », *American Journal of Human Genetics*, vol. 47, n° 4 (octobre), p. 606-610.
- SANTÉ CANADA (2001). *Rapport des consultations auprès des communautés acadiennes et francophones des provinces atlantiques*, Produit par JGV Consultants Inc. pour la direction générale de la santé de la population et de la santé publique, Bureau régional de l'Atlantique.

- SANTÉ CANADA. COMITÉ DE RÉDACTION SUR LES MALADIES RESPIRATOIRES AU CANADA (2001). *Les maladies respiratoires au Canada*, Ottawa, Santé Canada.
- SAWICKI, Gregory S., *et al.* (2007). « Adults with Cystic Fibrosis Report Important and Unmet Needs for Disease Information », *Journal of Cystic Fibrosis*, vol. 6, n° 6 (novembre), p. 411-416.
- SIRET, Daniel, *et al.* (2003). « Comparing the Clinical Evolution of Cystic Fibrosis Screened Neonatally to that of Cystic Fibrosis Diagnosed from Clinical Symptoms: A 10 Year Retrospective Study in a French Region (Brittany) », *Pediatric Pulmonology*, vol. 35, n° 5 (mai), p. 342-349.
- TURCIOS, Nelson L. (2005). « Cystic Fibrosis: An Overview », *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol. 30, n° 44 (avril), p. 307-317.