



Conseil d'évaluation des  
technologies de la santé  
du Québec

**RAPPORT - SEPTEMBRE 1999**

**LES ENJEUX DU DÉPISTAGE ET  
DU DIAGNOSTIC PRÉNATAL  
DU SYNDROME DE DOWN**

**(CETS 99-4 RF)**

**RAPPORT PRÉSENTÉ AU**

**Ministre de la Recherche, de la Science  
et de la Technologie du Québec**

Résumé**Rapport CETS 99-4 RF****LES ENJEUX DU DÉPISTAGE ET DU DIAGNOSTIC PRÉNATALS DU SYNDROME DE DOWN  
Montréal: CÉTS, 1999. Xviii-92 p. (ISBN 2-550-3488-8).****RÉSUMÉ****INTRODUCTION**

Le syndrome de Down (SD) est une anomalie chromosomique fréquente et le risque d'avoir un enfant atteint augmente avec l'âge de la mère. Au Québec, les femmes âgées de 35 ans et plus au moment de la naissance ont accès, depuis plusieurs années, au diagnostic prénatal au moyen de l'amniocentèse suivi de l'étude du caryotype au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse. Toutefois, l'amniocentèse est une technique coûteuse et effractive comportant des risques pour la mère et pour le fœtus et qui limitent son application à toutes les femmes enceintes. Les techniques de dépistage prénatal du SD par marqueurs maternels sériques, qui sont maintenant disponibles, évitent ces inconvénients, tout en permettant l'estimation du risque individuel d'une femme enceinte d'avoir un fœtus atteint du SD. Si le risque est considéré élevé, on procédera à la confirmation du diagnostic par amniocentèse. Déjà, quelques provinces canadiennes et plusieurs pays dans le monde offrent le dépistage prénatal par marqueurs sériques.

Dans ce contexte, le *Conseil d'évaluation des technologies de la santé* a reçu du ministère de la Santé et des Services sociaux le mandat d'évaluer la pertinence de l'introduction du dépistage prénatal par marqueurs maternels sériques au Québec. Ce rapport présente une description du SD, une revue de la littérature sur l'efficacité des techniques de dépistage et de diagnostic, une description des programmes existants au Canada et ailleurs et une analyse coût-efficacité de l'introduction des marqueurs sériques au Québec. De plus, une attention particulière est accordée aux enjeux éthiques du dépistage prénatal du SD.

**DESCRIPTION DU SYNDROME DE DOWN**

Le SD constitue la plus fréquente des anomalies chromosomiques graves et son incidence dans la population se situe entre 1 sur 700 et 1 sur 1000 naissances. Il est causé par la présence d'un chromosome surnuméraire au niveau de la paire 21, par une translocation ou par un mosaïcisme. La présentation clinique est variable, mais le phénotype est caractéristique et il s'accompagne dans tous les cas d'un certain degré de retard mental. Le risque de donner naissance à un enfant atteint augmente avec l'âge de la mère, l'augmentation étant beaucoup plus rapide après l'âge de 35 ans. En considérant le risque selon l'âge de la mère et la distribution des naissances au Québec prévue en 2000, le nombre de cas de SD attendus s'élèvera à 111.

**DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIC PRÉNATALS DU SYNDROME DE DOWN**

Le dépistage prénatal comprend les techniques pouvant être offertes à toutes les femmes enceintes dans le but d'identifier celles à risque élevé d'avoir un enfant atteint. Le risque est considéré élevé quand il dépasse un seuil choisi, se situant généralement entre 1 sur 250 et 1 sur 384. Le dépistage peut être effectué par marqueurs sériques ou par échographie, mais de nouvelles techniques sont présentement en développement. Le diagnostic prénatal vise à déterminer si le fœtus est atteint chez les femmes dont le dépistage a indiqué un risque élevé. Les méthodes de diagnostic les plus courantes sont l'amniocentèse et la biopsie chorale.

---

*Résumé****Dépistage à l'aide des marqueurs sériques***

Le dépistage par marqueurs sériques consiste à doser certains marqueurs dans le sang maternel. Les marqueurs sériques les plus utilisés sont l'AFP, l'hCG et l'estriol non conjugué, et le dosage a lieu au 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, entre la 15<sup>ème</sup> et la 18<sup>ème</sup> semaine de gestation. Ces marqueurs s'utilisent ensemble et constituent la technique appelée triple marqueur. Toutefois, d'autres marqueurs existent, ce qui multiplie les combinaisons possibles. En général, on attribue aux marqueurs sériques un taux de détection de 65 % avec un taux de faux-positifs de 8 %. Le taux de détection représente la proportion de cas attendus à la naissance détectés par le test. Le taux de faux-positifs représente la proportion des femmes enceintes dont le fœtus n'est pas atteint mais pour lesquelles le dépistage a indiqué un risque élevé. L'échographie est utilisée en combinaison avec les marqueurs pour confirmer l'âge de la gestation, mais elle peut servir également comme technique de dépistage.

Certains marqueurs peuvent être utilisés lors du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. Malgré la possibilité d'un diagnostic plus précoce, l'utilisation de ces marqueurs n'est pas encore très répandue. Des nouvelles techniques sont actuellement à l'étude, les plus prometteuses se basant sur des marqueurs comme l'inhibine A ou la PAPP-A. Mais ces techniques devront faire l'objet d'une validation avant que leur usage ne soit recommandé.

***Diagnostic prénatal***

Le diagnostic prénatal du SD se réalise par l'analyse du caryotype des cellules fœtales obtenues par amniocentèse ou biopsie chorale. L'amniocentèse peut être pratiquée lors du 1<sup>er</sup> ou du 2<sup>ème</sup> trimestre, mais celle du 1<sup>er</sup> trimestre présente plus de risque pour la mère et pour l'enfant. L'amniocentèse est pratiquée généralement au 2<sup>ème</sup> trimestre et elle permet le diagnostic d'autres anomalies chromosomiques. La sensibilité et la spécificité atteignent presque 100 %. Si les risques maternels associés à la procédure sont rares, par contre elle peut provoquer une perte fœtale iatrogène dans 0,5 % à 1 % des cas, selon le chiffre estimé au Québec.

Quant à la biopsie chorale, sa pratique s'avère très limitée au Québec. Cette technique peut être utilisée lors du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse mais elle entraîne plus de risques de perte fœtale ainsi que plus de faux-négatifs et de faux-positifs et elle est associée à une augmentation des malformations des membres du fœtus. De nouvelles techniques de diagnostic sont en développement, notamment l'identification des cellules fœtales dans le sang maternel.

***Importance du conseil génétique***

Le dépistage du SD est basé sur la notion de risque, puisqu'il permet d'abord d'estimer le risque de porter un enfant atteint pour une femme enceinte. Mais son inconvénient majeur est de générer un nombre important de résultats faux-positifs. Cette situation implique que l'on conseillera aux femmes enceintes dont la grossesse n'est pas atteinte, mais pour lesquelles le résultat indique un risque élevé, de se soumettre à l'amniocentèse. Or, cette technique comporte un risque de perte fœtale iatrogène. Il faut noter que le dépistage et le diagnostic du SD ont lieu au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse et que, après le dépistage, la mère et le couple disposent de peu de temps pour prendre des décisions importantes. Si la mère et le couple acceptent de participer au dépistage prénatal, ils doivent recevoir toute l'information nécessaire pour en comprendre les implications et faire un choix éclairé. Le conseil génétique s'avère alors indispensable pour bien faire saisir la nature et la portée des deux risques en cause.

*Résumé****Situation actuelle des programmes de dépistage et de diagnostic***

Au Canada, le Manitoba a été la première province à offrir, depuis 1985, un programme provincial de dépistage prénatal à l'aide d'un seul marqueur, l'AFP. L'Ontario a suivi en 1993 en mettant sur pied un programme semblable, mais basé sur le triple marqueur. En France, le dépistage sérique est offert au niveau national depuis quelques années. D'autres pays européens ainsi que les États-Unis offrent aussi de tels programmes, bien que les modalités puissent varier d'un pays à un autre.

**ENJEUX ÉTHIQUES**

Le dépistage et le diagnostic prénataux soulèvent des questions éthiques de plusieurs ordres pour les femmes enceintes et les couples, les professionnels de la santé ainsi que pour la société et les pouvoirs publics. Le dépistage et le diagnostic du SD n'offrent aucune solution thérapeutique et la seule action préventive possible est l'avortement. Dans ce contexte, la participation volontaire des femmes et des couples au dépistage du SD est essentielle et ils doivent pouvoir compter sur un conseil génétique de qualité et qui se doit d'être objectif et non directif. Le dépistage et le diagnostic prénatals fait face à d'autres enjeux éthiques, particulièrement au débat sur la sélection des enfants à naître; celui-ci se pose avec plus d'acuité pour le SD, puisque le diagnostic prénatal n'apporte aucune donnée sur le degré de la déficience mentale ni sur la présence ou non des malformations graves. En outre, s'ajoute la question de la perte fœtale iatrogène des fœtus non atteints du SD. Finalement, le dépistage prénatal soulève la possibilité d'un déplacement des ressources qui pourrait se traduire par une diminution des services de prise en charge des personnes atteintes par la maladie ou du soutien de leurs familles.

**STRATÉGIE DE DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIC**

La présente étude analyse différentes approches de dépistage et de diagnostic du SD, qu'on peut résumer de la façon suivante :

- 1) Amniocentèse si 35 ans et + au moment de la naissance (système actuel au Québec);
- 2) Test sérique (TS) universel, amniocentèse si risque élevé après le test sérique;
- 3) TS si moins de 35 ans; TS ou amniocentèse si 35 ans et + (système actuel en Ontario);
- 4) TS si moins de 35 ans; amniocentèse si 35 ans et +;
- 5) TS si moins de 37 ans; TS ou amniocentèse si 37 ans et +; et
- 6) TS si moins de 37 ans; amniocentèse si 37 ans et +.

La perspective choisie dans l'analyse est celle du système public de santé, en retenant comme critère principal d'évaluation le rapport coût-efficacité des approches proposées. Le rapport coût-efficacité est estimé en fonction du coût par cas diagnostiqué, des amniocentèses pratiquées par cas diagnostiqué et de la perte fœtale iatrogène par cas diagnostiqué. Enfin, l'analyse emploie comme éléments de base la distribution des naissances prévue au Québec en 2000, les coûts réels et estimés des différentes techniques au Québec et les paramètres d'efficacité tels qu'ils sont rapportés dans la littérature et les expériences actuelles au Canada ou ailleurs.

***Analyse des coûts et de l'efficacité des approches retenues***

Les résultats obtenus suggèrent que le programme actuel offrant une amniocentèse aux femmes enceintes âgées de 35 ans et plus au moment de la naissance (approche 1) soit relativement coûteux et peu performant. Il permettrait le diagnostic de 28 cas de SD (sur les 111 attendus) avec un coût total de 2,7 millions \$ et un rapport C/E de 97 965 \$. Il faut pratiquer 197 amniocentèses pour diagnostiquer un cas de SD, et il en résulte 27 cas de perte fœtale iatrogène (ratio perte fœtale iatrogène / cas diagnostiqué = 0,98). Toutes les autres approches considérées seraient plus intéressantes, avec une efficacité supérieure en détectant entre 34 et 59 des 111 cas de SD attendus,

---

*Résumé*

un ratio perte fœtale iatrogène / cas diagnostiqué inférieur et un rapport C/E plus faible (sauf une approche dont le rapport s'élève à 112 544 \$).

L'approche 2 (TS universel, amniocentèse si risque élevé) offre une efficacité intéressante avec un ratio C/E acceptable, mais implique la perte des acquis actuels, c'est-à-dire l'accessibilité à l'amniocentèse pour les femmes de 35 ans et plus sans dépistage préalable. Ces acquis seraient conservés dans une approche offrant le TS universel, mais laissant le choix entre le TS ou l'amniocentèse sans dépistage préalable aux femmes âgées de 35 ans et plus qui le souhaitent (approche 3). Presque la moitié des cas de SD seraient diagnostiqués avec un ratio de perte fœtale iatrogène / cas diagnostiqué de 0,62 et un rapport C/E de 90 562 \$. La même approche mais avec un seuil d'âge à 37 ans (approche 5) présente une meilleure efficacité et un rapport C/E inférieur (79 664 \$).

La meilleure approche devrait être celle qui rend disponible le dépistage à l'aide de tests sériques à toutes les femmes enceintes, qui maximise le taux de détection et minimise les pertes fœtales iatrogènes, qui permet une participation volontaire des femmes et leur choix éclairé et qui préserve les acquis, notamment, au Québec, le droit à l'amniocentèse à partir de 35 ans.

**CONCLUSION**

Au terme de cette évaluation qui s'appuie sur une revue approfondie de la littérature et sur une analyse comparative de différentes approches de dépistage et de diagnostic prénatals du syndrome de Down, nous pouvons dégager les conclusions suivantes :

- *Le Conseil estime que le dépistage prénatal du syndrome de Down par marqueurs sériques devrait être accessible à toutes les femmes enceintes sans égard à leur âge au Québec.*
- *La participation des femmes enceintes au dépistage doit être volontaire et le choix libre et informé, basé sur une information complète et de qualité offerte par des professionnels de première ligne (médecins, infirmières, sages-femmes, etc.) bien informés sur le dépistage prénatal, ses avantages et ses limites (faux-positifs et faux-négatifs).*
- *La participation des femmes à l'amniocentèse suite à un dépistage indiquant un risque élevé de syndrome de Down ou autre anomalie chromosomique doit être aussi volontaire et le choix libre et informé, basé sur une information complète et de qualité offerte par des professionnels formés en conseil génétique.*
- *La meilleure stratégie de dépistage est celle qui permet de diagnostiquer plus de cas de syndrome de Down avec le plus faible risque de perte fœtale iatrogène et à un coût acceptable. Le choix d'un seuil d'âge pour offrir l'amniocentèse sans dépistage préalable doit tenir compte des acquis actuels et de l'angoisse que la possibilité du syndrome de Down engendre chez les femmes âgées de 35 ans et plus.*
- *La stratégie de dépistage et diagnostic du syndrome de Down choisie doit être flexible afin qu'elle puisse s'adapter rapidement aux nouveaux développements technologiques.*