

Dépistage prénatal du syndrome de Down et d'autres aneuploïdies au premier trimestre de la grossesse

Résumé

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

Le dépistage prénatal du syndrome de Down et d'autres aneuploïdies au premier trimestre de la grossesse

**Rapport préparé pour l'AETMIS
par Alicia Framarin**

Mars 2003

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par
l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS).
Ce document est également offert en format PDF sur le site Web de l'Agence.

Pour se renseigner sur cette publication ou
toute autre activité de l'AETMIS, s'adresser à :

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

Téléphone : (514) 873-2563
Télécopieur : (514) 873-1369
Courriel : aetmis@aetmis.gouv.qc.ca
<http://www.aetmis.gouv.qc.ca>

Comment citer ce document :

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS).
Le dépistage prénatal du syndrome de Down et d'autres aneuploïdies au premier trimestre de la grossesse.
Rapport préparé par Alicia Framarin.
(AETMIS 03-01). Montréal : AETMIS, 2003, xxi-84 p.

Dépôt légal
Bibliothèque nationale du Québec, 2003
Bibliothèque nationale du Canada, 2003
ISBN 2-550-40841-1
© Gouvernement du Québec, 2003

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

LA MISSION

L'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) a pour mission de contribuer à améliorer le système de santé québécois et de participer à la mise en œuvre de la politique scientifique du gouvernement du Québec. Pour ce faire, l'Agence conseille et appuie le ministre de la Santé et des Services sociaux ainsi que les décideurs du système de santé en matière d'évaluation des services et des technologies de la santé. L'Agence émet des avis basés sur des rapports scientifiques évaluant l'introduction, la diffusion et l'utilisation des technologies de la santé, incluant les aides techniques pour personnes handicapées, ainsi que les modalités de dispensation et d'organisation des services. Les évaluations tiennent compte de multiples facteurs dont l'efficacité, la sécurité et l'efficience ainsi que les impacts éthiques, sociaux, organisationnels et économiques.

La Direction

D^r Renaldo N. Battista,
président du Conseil et directeur général,
médecin épidémiologue, Université McGill,
Montréal

D^r Véronique Déry,
médecin spécialiste en santé publique,
directrice scientifique

M. Jean-Marie R. Lance,
économiste, conseiller scientifique principal

Le Conseil

D^r Jeffrey Barkun,
professeur agrégé, Département de chirurgie,
Faculté de médecine, Université McGill, et
chirurgien, Hôpital Royal Victoria, CUSM,
Montréal

D^r Marie-Dominique Beaulieu,
médecin en médecine familiale, titulaire
de la Chaire Docteur Sadok Besroun en
médecine familiale, CHUM, et chercheur,
Unité de recherche évaluative, Pavillon
Notre-Dame, CHUM, Montréal

D^r Suzanne Claveau,
médecin en microbiologie-infectiologie,
L'Hôtel-Dieu de Québec, CHUQ,
Québec

M. Roger Jacob,
Ingénieur biomédical, chef du service de
la construction, Régie régionale de la santé
et des services sociaux de Montréal-Centre,
Montréal

M^{me} Denise Leclerc,
docteure en pharmacie, Montréal

M^{me} Louise Montreuil,
directrice générale adjointe, Direction générale
des services à la population, ministère de la
Santé et des Services sociaux, Québec

D^r Jean-Marie Moutquin,
médecin spécialiste en gynéco-obstétrique,
directeur scientifique, Centre de recherche
clinique, CHUS, Sherbrooke

D^r Réginald Nadeau,
médecin spécialiste en cardiologie,
Hôpital du Sacré-Cœur, Montréal

M. Guy Rocher,
sociologue, professeur titulaire, Département de
sociologie, et chercheur, Centre de recherche en
droit public, Université de Montréal, Montréal

M. Lee Soderstrom,
économiste, professeur, Département
des sciences économiques, Université
McGill, Montréal

AVANT-PROPOS

LE DÉPISTAGE PRÉNATAL DU SYNDROME DE DOWN ET D'AUTRES ANEUPLOÏDIÉS AU PREMIER TRIMESTRE DE LA GROSSESSE

En 1999, le Conseil d'évaluation des technologies de la santé (CETS), devenu par la suite l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS), publiait un rapport d'évaluation des enjeux du dépistage et du diagnostic prénatals du syndrome de Down au deuxième trimestre de la grossesse. Ce rapport, préparé à la demande du ministère de la Santé et des Services sociaux, concluait, entre autres, que le dépistage prénatal sérique au deuxième trimestre est une solution de rechange moins coûteuse et plus performante que le diagnostic par amniocentèse chez les femmes de 35 ans et plus, tout comme une option valable pour toutes les femmes enceintes, quel que soit leur âge.

Les progrès scientifiques et technologiques se sont succédés de façon très rapide dans le champ du dépistage prénatal du syndrome de Down et d'autres anomalies chromosomiques et ont entraîné des changements de pratique au Québec. C'est la raison pour laquelle l'AETMIS a jugé nécessaire de s'interroger sur l'efficacité du dépistage prénatal au premier trimestre de la grossesse. Ce rapport d'évaluation aborde la question de l'efficacité du dépistage par marqueurs sériques et par échographie au premier trimestre, et celle des différents enjeux de son implantation dans le contexte québécois.

Selon l'AETMIS, bien que l'efficacité théorique du dépistage prénatal au premier trimestre de la grossesse soit satisfaisante, son efficacité réelle ou pratique reste à démontrer, comme l'indiquent les nombreuses études publiées à cet égard. Par ailleurs, on mène actuellement des études qui comparent l'efficacité du dépistage au premier trimestre à celle du dépistage au deuxième trimestre. À efficacité égale, les femmes enceintes préfèrent cependant le dépistage au premier trimestre, puisqu'il permet un diagnostic plus précoce. Dans ce rapport, on soulignera aussi l'importance de l'information à donner aux femmes afin qu'elles puissent prendre une décision éclairée.

En conclusion, compte tenu des données disponibles, l'AETMIS ne recommande pas l'implantation du dépistage prénatal au premier trimestre à large échelle au Québec. Cependant, l'Agence considère qu'il faut en évaluer l'efficacité réelle, les coûts et les modalités d'implantation par le biais de projets de recherche dans des milieux où un service de qualité peut être assuré.

En diffusant cet avis, l'AETMIS souhaite apporter un éclairage optimal aux décideurs concernés par cette problématique aux différents niveaux du réseau québécois de la santé.

Renaldo N. Battista
Président-directeur général

REMERCIEMENTS

Ce rapport a été préparé à la demande de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) par M^{me} **Alicia Framarin**, M.D., M. Sc., chercheuse consultante. L'Agence souhaite souligner la contribution de M^{me} Julie Tranchemontagne et du D^r Wilber Deck, chercheurs consultants de l'Agence, qui en ont lu et commenté les versions précédentes.

L'Agence tient aussi à remercier les lecteurs externes qui, grâce à leurs nombreux commentaires, ont permis d'améliorer la qualité et le contenu de ce rapport.

D^r Ségolène Aymé

Directeur de recherche, Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), Paris

M^{me} Lola Cartier

Conseillère en génétique, Centre universitaire de santé McGill, Montréal

D^r Valérie Désilets

Obstétricienne, directrice clinique, Programme de diagnostic prénatal, Université McGill, Montréal

D^r Jacques Massé

Médecin biochimiste, Cité de la Santé de Laval, Laval

D^r Jacques L. Michaud

Médecin généticien, Service de génétique médicale, Hôpital Sainte-Justine, Montréal

RÉSUMÉ

Introduction

Le syndrome de Down, ou trisomie 21, est la plus commune des anomalies chromosomiques viables. 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. Son incidence dans la population est de 1 cas pour 770 naissances vivantes, soit 1,3 pour 1 000 naissances vivantes. L'incidence augmente avec l'âge de la mère, graduellement jusqu'à l'âge de 35 ans, et très rapidement par la suite. Au Québec, comme ailleurs dans le monde, on propose aux femmes enceintes âgées de 35 ans et plus une amniocentèse visant à diagnostiquer le syndrome de Down et autres anomalies chromosomiques. Ce programme existe depuis 1976. Toutefois, bien que le risque de donner naissance à un enfant atteint du syndrome de Down soit plus élevé après 35 ans, les accouchements après cet âge étant moins nombreux, la plupart des enfants atteints naissent de mères de moins de 35 ans. De plus, l'amniocentèse est un examen effractif, qui comporte un risque de complications allant jusqu'à la perte iatrogène d'un fœtus non atteint. Dans le but d'améliorer la performance du dépistage et du diagnostic prénatals du syndrome de Down et d'autres aneuploïdies, c'est-à-dire des anomalies du nombre de chromosomes présents, et de réduire le nombre d'amniocentèses, plusieurs techniques ont été mises au point. Certaines, comme le dépistage par marqueurs sériques au deuxième trimestre de la grossesse, sont d'usage courant dans plusieurs pays et dans d'autres provinces canadiennes.

Le Conseil d'évaluation des technologies de la santé (CETS), devenu par la suite l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS), a publié en 1999 un rapport d'évaluation des enjeux du dépistage et du diagnostic prénatals du syndrome de Down au deuxième

trimestre de la grossesse [CETS, 1999]. Le rapport du CETS conclut que le diagnostic prénatal basé sur l'amniocentèse proposée aux femmes âgées de 35 ans et plus au moment de l'accouchement est coûteux et peu performant comparativement aux possibilités offertes par le dépistage sérique chez la mère au deuxième trimestre. Le CETS analysait les enjeux éthiques du dépistage prénatal, et soulignait dans ses recommandations que l'offre du dépistage et du diagnostic prénatals du syndrome de Down devait être assez souple pour pouvoir s'adapter aux nouveaux progrès scientifiques et technologiques.

D'après la littérature récente et les pratiques actuellement en cours, le dépistage au premier trimestre est une intervention adoptée dans différents pays. Au Québec, le dépistage prénatal du syndrome de Down au premier trimestre est en train de se répandre, en l'absence de normes claires et de mécanismes de contrôle de la qualité de la pratique. Ce document est une recension des documents scientifiques publiés sur le dépistage prénatal du syndrome de Down et d'autres aneuploïdies au premier trimestre de la grossesse.

Les marqueurs maternels sériques au premier trimestre

Les marqueurs maternels sériques dosés au premier trimestre, combinés à l'âge maternel, pourraient détecter entre 56 % et 67 % des cas de syndrome de Down (61 % en moyenne), avec 5 % de faux positifs. Cette performance s'applique seulement aux grossesses à fœtus unique (grossesses uniques). Elle semble comparable à celle des marqueurs du deuxième trimestre, bien que la majorité des études aient porté sur des femmes enceintes exposées à un risque élevé et ne tiennent pas compte des pertes spontanées entre le premier et le deuxième trimestre de fœtus atteints du syndrome de Down. Une seule

étude ayant comparé le dépistage maternel sérique au premier trimestre à celui du deuxième semble indiquer que ce dernier serait supérieur. Ces résultats doivent être confirmés par des études de plus grande envergure, dont au moins deux sont en cours actuellement. À performance égale, le dépistage au premier trimestre offre la possibilité d'un diagnostic plus précoce et le désavantage d'un diagnostic inutile de syndrome de Down chez un pourcentage plus élevé de femmes. Dans ce dernier cas, en effet, la grossesse se serait interrompue spontanément avant terme.

L'échographie pratiquée au premier trimestre

L'échographie pratiquée au premier trimestre, entre la 10^e et la 14^e semaine de grossesse, est destinée à mesurer la clarté nucale, c'est-à-dire l'espace sous-cutané situé entre la peau et la colonne cervicale du fœtus. Lorsqu'elle est ≥ 3 mm (entre 2,5 et 4 mm, selon les études) ou qu'elle se situe au-delà du 95^e centile pour l'âge gestationnel, elle indique un risque élevé de syndrome de Down ou d'autres aneuploïdies. Le taux de détection moyen est de 69% pour les études portant sur des populations à risque élevé, et de 66% pour celles portant sur des populations mixtes ou non sélectionnées. Le taux de détection est de 80% lorsqu'on évalue le risque à l'aide de la mesure de la clarté nucale combinée à l'âge maternel.

Comme c'est le cas pour les marqueurs sériques, ce taux pourrait être plus bas si on tenait compte de la prévalence du syndrome de Down à terme au lieu de la prévalence au premier trimestre. Les variations observées entre les études et entre les centres traduisent probablement les difficultés rencontrées dans l'utilisation de la mesure de la clarté nucale en dehors des centres tertiaires ou du contexte expérimental, en l'absence de programmes spécifiques de formation et de surveillance des pratiques. Une mesure de la clarté nucale est obtenue dans 82% à

100% des cas. Le taux de réussite de la technique échographique est plus élevé lorsque le temps additionnel nécessaire à la mesure de la clarté nucale n'est pas limité; il l'est également dans les études où une échographie transvaginale fait suite à une mesure insatisfaisante de la clarté nucale obtenue par voie abdominale; il est de 100% lorsqu'on utilise une technique par voie vaginale en 3D. Le coefficient de reproductibilité se situe entre 0,22 mm et 1,04 mm parmi les études. Ces variations ont des conséquences majeures dans le calcul du risque.

Afin d'améliorer l'efficacité réelle de la mesure de la clarté nucale, certaines conditions doivent être respectées. Elles sont résumées dans un article de Nicolaides et ses collègues, et elles comprennent, entre autres : 1) une formation pratique appropriée des échographistes et l'audit de leur pratique; 2) la disponibilité d'un matériel de bonne qualité, muni de curseurs capables d'une précision à la décimale près; 3) la mesure prise entre 11 et 13⁺⁶ jours semaines, lorsque le fœtus est en position neutre; 4) le recours possible à la voie vaginale lorsque la mesure ne peut être obtenue par voie abdominale [Nicolaides *et al.*, 2000].

Une augmentation de la clarté nucale lorsque le caryotype est normal peut évoquer la présence d'autres malformations ou maladies fœtales, particulièrement de malformations cardiaques. Par ailleurs, le risque d'avortement spontané dans le cas de fœtus ayant un caryotype normal augmente proportionnellement à l'augmentation de la clarté nucale.

Le test combiné : combinaison des marqueurs sériques et échographiques du premier trimestre

Les études menées sur l'utilisation de la combinaison des marqueurs sériques et échographiques au premier trimestre rapportent des taux de

détection se situant entre 70% et 100%. Toutefois, à de tels taux de détection, le test combiné ne permet pas de réduire le nombre de faux positifs. Deux études prospectives et multicentriques évaluant la performance comparative du dépistage entre le test combiné effectué au premier trimestre et les marqueurs sériques dosés au deuxième trimestre sont actuellement en cours aux États-Unis et en Europe.

Le test intégré (premier et deuxième trimestres)

Le test intégré (premier et deuxième trimestres de la grossesse), c'est-à-dire le dosage des marqueurs sériques du premier trimestre et la mesure de la clarté nucale, suivis du dosage des marqueurs sériques du deuxième trimestre avec combinaison des risques, permettrait la détection de 85% des cas de syndrome de Down, avec moins de 1% de résultats faux positifs. Ces résultats théoriques dérivent d'une modélisation mathématique, et n'ont jamais fait l'objet d'une évaluation clinique publiée effectuée sur une cohorte de patientes. Puisqu'il inclut le dosage de l'alpha-fœtoprotéine (AFP), le test intégré permet également le dépistage des malformations ouvertes du tube neural. Hormis les performances techniques, il faut souligner que le dépistage intégré dure généralement de deux à cinq semaines, ce qui correspond à une longue période pendant laquelle les femmes enceintes éprouvent beaucoup d'anxiété. En dévoilant les résultats au fur et à mesure, on peut résoudre le problème soulevé par cette attente qui se prolonge. On peut ainsi, soit rassurer immédiatement la future mère, soit interrompre plus précocement la grossesse. Il faut cependant préciser que cette méthode séquentielle est moins précise; en particulier, elle génère plus de faux positifs.

Les autres méthodes en cours de développement

La fraction β -core de l'hormone gonadotrophine chorionique (hCG, ou *human chorionic gonadotropin*) et le taux d'œstriol urinaire ont été

étudiés en tant que marqueurs urinaires du deuxième trimestre de la grossesse. Le dosage urinaire de l'hCG hyperglycolisée et de l'hCG totale entre la 11^e et la 22^e semaine de grossesse permettrait un taux de détection de 79% avec 5% de faux positifs. L'avantage de ces tests résiderait dans leur capacité d'être utilisés tant au premier qu'au deuxième trimestre de la grossesse. Cette méthode de dépistage est encore au stade expérimental.

Une autre technique prometteuse, mais encore au stade expérimental, est la recherche de cellules ou de l'ADN du fœtus dans le sang maternel. Cette technique permettrait non seulement le diagnostic prénatal des maladies fœtales, mais aussi la détection de certaines maladies de la mère pendant la grossesse, comme la prééclampsie, ou, après la grossesse, les maladies auto-immunes.

Le point de vue des femmes concernant le dépistage du syndrome de Down

Les données publiées révèlent que, lorsqu'elles ont le choix, la majorité des femmes préfèrent le dépistage au premier trimestre de la grossesse, puisque la période d'incertitude est plus courte et qu'il leur est possible d'interrompre la grossesse plus précocement, avant que les mouvements fœtaux deviennent perceptibles, et avec moins de risques de complications. Les résultats faux positifs génèrent beaucoup d'anxiété chez les femmes enceintes, et ils conduisent à un recours accru aux techniques effractives de diagnostic, telles que l'amniocentèse, avec le risque de perte iatrogène d'un fœtus qui n'est pas atteint du syndrome de Down. La multiplication des tests a également des répercussions sur les coûts. Un résultat faux positif peut affecter la décision de la femme de participer au dépistage lors d'une grossesse ultérieure, et pourrait également conduire à des interruptions volontaires de la grossesse du fait que la femme ne comprend pas bien la signification du test.

Les résultats faux négatifs risquent d'avoir des conséquences psychologiques chez les parents, lesquels pourraient également éprouver plus de difficultés à s'adapter au rôle parental, même plusieurs années après la naissance d'un enfant atteint. Toutefois, très peu d'études ont été menées sur le sujet. Par ailleurs, les résultats faux négatifs semblent miner la confiance du public envers le dépistage. Si les femmes sont nombreuses à accepter le dépistage prénatal du syndrome de Down, elles semblent insuffisamment renseignées pour prendre une décision éclairée quant à leur participation, au moment venu. Elles accordent cependant une importance fondamentale à la qualité de ce type d'informations.

Le point de vue des professionnels de la santé

Une étude finlandaise signale que la plupart des médecins, indépendamment de leur spécialité, croient que le dépistage sérique du syndrome de Down et le dépistage échographique des malformations doivent être proposés à toutes les femmes enceintes, afin de prévenir la naissance d'un enfant handicapé ou d'offrir aux parents la possibilité de mieux se préparer à la naissance d'un enfant atteint, et de réduire les coûts associés à la prise en charge des personnes handicapées. Ces deux types de dépistage étaient déjà pratiqués en Finlande au moment de l'enquête. Les répondants indiquent toutefois que, à leur avis, ces dépistages comportent deux désavantages majeurs, à savoir l'anxiété que suscitent chez les femmes les résultats faux positifs et la pression qu'on exerce sur elles pour les inciter à avorter à un moment où la grossesse est déjà avancée, ce qui est éprouvant sur le plan affectif. La plupart des répondants ne croient pas que le dépistage prénatal du syndrome de Down augmente les attitudes négatives envers les personnes atteintes, mais, pour certains autres, il le pourrait. Les nouvelles

modalités de dépistage offrent l'avantage de l'accessibilité, d'une meilleure sélection des candidates à l'amniocentèse ainsi qu'une option additionnelle pour les femmes de 35 ans et plus, peu enclines à se soumettre à un test diagnostique éfractif.

Position des associations professionnelles et directives cliniques

L'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) considérait, en 1999, que le dépistage prénatal des anomalies chromosomiques, cardiaques ou autres, au premier trimestre, en utilisant la mesure de la clarté nucale seule ou combinée aux marqueurs sériques, bien que prometteur, reste encore au stade expérimental. D'une part, la technique de mesure et la définition même de la clarté nucale doivent être standardisées et, d'autre part, il faut attendre que des études viennent confirmer l'efficacité réelle du dépistage avant d'en recommander l'utilisation clinique systématique. À ce jour, cette position n'a pas été modifiée par l'ACOG. En 1999, le Comité de génétique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) recommandait que soient mis sur pied, à travers le pays, des programmes de dépistage sérique du syndrome de Down et des malformations du tube neural au deuxième trimestre de la grossesse, et que ces programmes soient assortis de mécanismes favorisant la formation continue des professionnels de la santé et des consommateurs, ainsi que l'évaluation et l'assurance de la qualité du programme.

Les lignes directrices canadiennes concernant le diagnostic prénatal établissent que « le dépistage des anomalies chromosomiques basé sur les marqueurs biochimiques ne devrait être envisagé que dans le cadre d'un programme où ce dépistage et le diagnostic prénatal peuvent être faits de manière approfondie et comprendre l'interprétation, l'éducation

et le *counselling* de suivi ». En ce qui concerne spécifiquement les marqueurs échographiques, la SOGC établit que « la prédiction du risque de trisomies fœtales, fondée sur des signes discrets, doit correspondre aux critères acceptés pour un programme de dépistage et ne doit se faire que lorsque les installations permettent d'assurer un suivi adéquat ». D'autres études devraient être menées afin de déterminer comment les signes échographiques « peuvent se combiner à d'autres données, telles que l'âge maternel et les résultats du dépistage sérologique chez la mère, pour permettre l'évaluation des risques ». Au Québec, un rapport produit par un comité *ad hoc* et approuvé par trois associations médicales recommande l'implantation rapide d'un programme de dépistage prénatal au deuxième trimestre et l'évaluation en milieu universitaire du dépistage au premier trimestre.

Le point de vue des associations pour les personnes atteintes du syndrome de Down

La *Canadian Down Syndrome Society* a exprimé sa position sur les tests génétiques prénatals en mai 1999. La Société estime que le dépistage prénatal du syndrome de Down, qui vise à détecter les fœtus atteints et à interrompre la grossesse, peut affecter la qualité de vie des personnes atteintes de ce syndrome dans leur collectivité. En effet, elles pourraient être pénalisées si cette approche entraînait une réduction du financement et des services de soutien dont elles bénéficient, et si la société, en général, adoptait une attitude négative à leur égard. La *Canadian Down Syndrome Society* appuie cependant le dépistage s'il vise la prestation de meilleurs soins en permettant aux parents et aux professionnels de la santé de mieux se préparer à la naissance d'un enfant atteint. La participation au dépistage doit être volontaire et fondée sur un conseil génétique de qualité. Les parents doivent disposer de suffisamment de temps pour décider s'ils souhaitent ou non y participer.

La Société suggère aussi d'offrir aux parents la possibilité de parler à des parents dont les enfants sont atteints du syndrome de Down.

Les enjeux éthiques

Le dépistage et le diagnostic prénatals soulèvent des questions éthiques de plusieurs ordres auxquelles les femmes enceintes et les couples, les professionnels de la santé ainsi que la société et les pouvoirs publics doivent pouvoir répondre. Le dépistage et le diagnostic du syndrome de Down n'offrent aucune solution thérapeutique, la seule mesure préventive possible étant l'avortement. Dans ce contexte, la participation volontaire des femmes et des couples au dépistage du syndrome de Down est essentielle, et ne doit se faire que s'ils peuvent compter sur un conseil génétique de qualité, objectif et non directif. D'autres enjeux éthiques, particulièrement celui qui concerne le débat sur la sélection des enfants à naître, sous-tendent également le dépistage et le diagnostic prénatals. Ce débat est encore plus crucial lorsqu'il s'agit du syndrome de Down, puisque le diagnostic prénatal n'apporte aucune donnée sur le degré du retard mental ni sur la présence ou non de malformations graves. À ce problème s'ajoute la question de la perte iatrogène de fœtus qui ne sont pas atteints du syndrome de Down. Finalement, le dépistage prénatal soulève la possibilité d'une réaffectation des ressources qui pourrait se traduire par une diminution des services de prise en charge des personnes atteintes par la maladie ou de soutien à leur famille.

Conclusions

- L'efficacité théorique (en conditions expérimentales) des différentes méthodes de dépistage prénatal du syndrome de Down et d'autres aneuploïdies au premier trimestre est satisfaisante, mais elle doit être confirmée en

raison des limites méthodologiques de la plupart des études. Malgré les nombreuses études, menées sur plus de 150 000 grossesses, l'efficacité réelle ou pratique, surtout en ce qui concerne la mesure de la clarté nucale dans des conditions non expérimentales, soulève encore des questions.

- À ce jour, il est impossible de se prononcer sur la supériorité du dépistage au premier ou au deuxième trimestre quant à l'efficacité.
- Le dépistage prénatal au premier trimestre est déjà disponible au Québec, sous différentes modalités, tant dans le secteur public que privé.
- Le dépistage prénatal effectué au premier trimestre de la grossesse permet de poser le diagnostic plus précocement que celui effectué au deuxième trimestre. Par conséquent, les femmes enceintes préfèrent cette approche.
- La mise en place du dépistage au premier trimestre nécessite des changements dans la pratique courante des soins prénatals, principalement quant à la semaine de grossesse correspondant à la première visite médicale de la femme enceinte, au nombre d'échographies nécessaires et au moment de la grossesse où l'échographie est pratiquée. Certains de ces changements sont déjà en cours au Québec.
- Le dépistage prénatal du syndrome de Down doit s'intégrer à l'ensemble des activités de dépistage prénatal et prendre en considération les autres maladies qui pourraient ou non être décelées par les mêmes techniques.

Recommandations

- L'état actuel des connaissances ne permet pas de recommander l'implantation au Québec du dépistage au premier trimestre **à une large échelle**. Toutefois, il est impératif de baliser les pratiques actuelles afin de s'assurer de la qualité des services offerts. Le dépistage au premier trimestre devrait se limiter aux hôpitaux universitaires qui réunissent toutes les conditions nécessaires à la prestation d'un service de qualité et qui acceptent de se soumettre à un processus d'évaluation. Cette évaluation permettra de vérifier, en premier lieu, l'efficacité réelle des différentes méthodes dans le contexte québécois. Elle devrait également permettre de définir les caractéristiques de la population et celles du réseau de services, les besoins de formation des professionnels sur les techniques elles-mêmes et sur le conseil génétique, la disponibilité du matériel approprié et les coûts associés au dépistage, dans le contexte québécois. Elle servira aussi à dégager les principaux éléments de l'élaboration et de la mise en place de mécanismes de contrôle de la qualité, dans l'éventualité d'un élargissement de la pratique.
- Les conclusions du rapport du CETS, publié en 1999 et portant sur le deuxième trimestre, sont toujours valables¹. La mise en place du dépistage au deuxième trimestre permettra d'offrir un dépistage sériel à toutes les femmes enceintes qui le désirent. Il pourra également servir à mettre en place des services de conseil génétique qui s'avéreront

1. Ces conclusions sont toujours valables, bien que l'analyse économique du dépistage prénatal au deuxième trimestre n'ait pas été mise à jour, ne constituant pas un objectif du présent rapport, et que le quadruple marqueur devrait remplacer le triple marqueur.

utiles pour toute autre forme de dépistage et de diagnostic prénatals. Au fil du temps, il pourra devenir une approche complémentaire au dépistage du premier trimestre ou être remplacé par ce dernier. Les résultats des

recherches en cours permettront de comparer les dépistages au premier trimestre à ceux du deuxième, ainsi que la pertinence de leur utilisation, seuls ou combinés.

Comme les résultats de l'étude SURUSS* (*Serum, Urine and Ultrasound Screening Study*) étaient publiés au moment même où nous mettions sous presse ce rapport d'évaluation, il est impératif de discuter des conclusions et des recommandations du présent rapport à la lumière de ces résultats.

Au chapitre des conclusions, une précision s'ajoute à la deuxième :

- comme l'efficacité du dépistage au premier trimestre (test combiné) et au deuxième trimestre (quadruple test) est comparable, on ne peut pas à ce jour se prononcer sur la supériorité de l'un ou de l'autre.

Par ailleurs, ces résultats confirment les recommandations du présent rapport d'évaluation en ce qui concerne principalement :

- la pertinence de mettre sur pied le dépistage prénatal au deuxième trimestre au Québec; et
- la nécessité de circonscrire, dans un premier temps, la pratique du dépistage au premier trimestre aux centres spécialisés

afin d'évaluer son efficacité, sa faisabilité, ses coûts et les modalités organisationnelles dans le contexte québécois.

De nouvelles connaissances s'ajoutent également à la présente évaluation, notamment :

- il est important d'évaluer les conditions de pratique de la mesure de la clarté nucale, surtout au chapitre de la performance technique de l'équipement échographique (marques et modèles);
- certains marqueurs utilisés seuls, principalement la clarté nucale, semblent peu efficaces;
- sur le plan pratique, le test intégré serait efficace, et il serait possible d'obtenir une bonne efficacité en utilisant un test intégré avec des marqueurs sériques exclusivement, au premier et au deuxième trimestres.

Toutefois, comme les auteurs le soulignent, les études en cours devront confirmer la faisabilité et l'acceptabilité du test intégré.

* Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003;7(11).

GLOSSAIRE

Aneuploïdie :

anomalie du nombre de chromosomes présents, due à l'absence d'un chromosome ou à la présence d'un chromosome supplémentaire. Le caryotype humain normal compte 46 chromosomes, soit 22 paires de chromosomes somatiques et une paire de chromosomes sexuels.

Avortement :

expulsion spontanée ou provoquée du fœtus avant la date où il est viable. Dans ce rapport, les termes « avortement » et « perte fœtale » peuvent parfois être employés indistinctement.

Dépistage :

on entend par dépistage l'identification d'un problème de santé chez des individus apparemment en bonne santé. Dans le contexte particulier de ce rapport, le dépistage fait référence aux tests effectués chez les femmes enceintes afin de détecter celles qui ont un risque élevé de porter un enfant atteint du syndrome de Down. Le fait de déceler un risque élevé ne confirme pas le diagnostic, mais souligne la nécessité d'avoir recours à des tests diagnostiques additionnels.

Faux négatifs :

ensemble de cas avec atteinte qui n'ont pas été détectés lors du dépistage (voir l'annexe A).

Faux positifs :

ensemble de cas qui ne sont pas atteints, mais qu'on considère à risque élevé lors du dépistage. Le taux de faux positifs est le complément de la spécificité du test ($1 - \text{spécificité}$) (voir l'annexe A).

Multiple de la médiane (MM) :

chez la femme enceinte, concentration d'un marqueur sérique divisée par la valeur médiane de la concentration du marqueur chez l'ensemble des femmes enceintes dont l'âge gestationnel est identique, et après élimination des grossesses caractérisées par une pathologie pouvant affecter les niveaux des marqueurs sériques. Selon le test étudié, une valeur anormale sera déterminée par une fraction (par exemple : 0,5) ou par des multiples (par exemple : 2,0) de la valeur médiane.

Perte fœtale iatrogène :

dans ce rapport, la perte fœtale iatrogène se réfère exclusivement à la perte d'un fœtus non atteint du syndrome de Down, et attribuable à des interventions destinées à diagnostiquer cette anomalie.

Phénotype :

manifestation apparente de la constitution d'un individu résultant de l'interaction entre son bagage génétique et son environnement.

Risque :

dans la présente étude, le risque est le rapport entre le nombre de grossesses avec et sans atteinte, exprimé sous la forme d'un ratio (par exemple, un risque de 1 : 20, soit 1 grossesse avec fœtus atteint pour 20 sans fœtus atteint) ou d'une proportion (par exemple, un risque égal à 1/21, soit 1 grossesse avec fœtus atteint pour 21 grossesses).

Risque élevé après dépistage :

le risque estimé est égal ou supérieur au seuil de risque choisi. Dans le cas du dépistage du syndrome de Down, le seuil de risque généralement choisi se situe entre 1 : 250 et 1 : 385.

Seuil de risque :

valeur à partir de laquelle on considère, lors du dépistage, que le risque est faible ou élevé.

Taux de détection :

ce taux traduit la sensibilité du test, c'est-à-dire sa capacité de détecter les sujets atteints. Il est étroitement relié au seuil de risque choisi et au taux de faux positifs, mais il est indépendant de la prévalence du syndrome de Down (voir l'annexe A).

Taux de faux négatifs :

la proportion des grossesses avec atteinte estimées à faible risque lors du dépistage.

Taux de faux positifs :

la proportion des grossesses sans atteinte estimées à risque élevé lors du dépistage. Ce taux est indépendant de la prévalence du syndrome de Down, et il est égal au complément de la spécificité ($1 - \text{spécificité}$) (voir l'annexe A).

Taux de réussite :

la capacité technique d'obtenir la mesure souhaitée; par exemple, la proportion des sujets chez lesquels une mesure de la clarté nucale a pu être obtenue.

Trisomie :

présence de trois chromosomes homologues, plutôt que de deux.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AFP:	alpha-fœtoprotéine
β-hCG:	fraction bêta de l'hormone gonadotrophine chorionique
CN:	clarté nucale
FISH:	hybridation <i>in situ</i> fluorescente, ou <i>fluorescent in situ hybridization</i>
FMF:	<i>Fetal Medicine Foundation</i>
FN:	faux négatifs
FP:	faux positifs
hCG:	hormone gonadotrophine chorionique, ou <i>human chorionic gonadotropin</i>
IC:	intervalle de confiance
IVG:	interruption volontaire de la grossesse
MACS:	tri cellulaire magnétique, ou <i>magnetic-activated cell sorting</i>
MM:	multiple de la médiane
PAPP-A:	protéine A plasmatique associée à la grossesse, ou <i>pregnancy-associated plasma protein A</i>
PCR:	amplification en chaîne par polymérase, ou <i>polymerase chain reaction</i>
SD:	syndrome de Down
TA:	échographie par voie transabdominale
TS:	tests sériques
TV:	échographie par voie transvaginale
uE3:	œstriol non conjugué