PROGRAMME QUÉBÉCOIS
DE DÉPISTAGE PRÉNATAL

Programme québécois de dépistage prénatal
Élargissement de l'offre

Guide informationnel destiné aux professionnels de la santé

Document provisoire

Avril 2023

Votre gouvernement

Québec

Ce guide informationnel est mis à la disposition des professionnels de la santé pour les informer et les soutenir dans l'application du programme québécois de dépistage prénatal (PQDP).

Ce document est **provisoire** et constitue une mise à jour sur les derniers changements au PQDP, dont l'offre du TGPNI aux femmes avec grossesse gémellaire. Il remplace la version antérieure datée du 11 juin 2020.

Rédaction :

Direction de la biovigilance et de la biologie médicale
Direction générale des affaires universitaires, médicales, infirmières et pharmaceutiques

En étroite collaboration avec :

Comité de coordination du Programme québécois de dépistage prénatal

Le présent document s'adresse spécifiquement aux intervenants du réseau québécois de la santé et des services sociaux et n'est accessible qu'en version électronique à l'adresse :
https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/perinatalite/programme-quebecois-de-depistage-prenatal/
Le genre masculin utilisé dans ce document désigne aussi bien les femmes que les hommes.

Tous droits réservés pour tous pays. La reproduction, par quelque procédé que ce soit, la traduction ou la diffusion de ce document, même partielles, sont interdites sans l'autorisation préalable des Publications du Québec. Cependant, la reproduction de ce document ou son utilisation à des fins personnelles, d'étude privée ou de recherche scientifique, mais non commerciales, sont permises à condition d'en mentionner la source.

© Gouvernement du Québec, 2023

Table des matières

Préambule 1

Introduction 2

Les trisomies et autres anomalies 4

La trisomie 21 4

La trisomie 18 5

La génétique 5

L'incidence 5

La description 5

La trisomie 13 6

La génétique 6

L'incidence 6

La description 7

Les autres anomalies 7

Le consentement libre et éclairé 8

Les enjeux éthiques 9

Les marqueurs utilisés pour le dépistage prénatal 11

L'âge maternel 11

Les marqueurs biochimiques 12

L'écographie du premier trimestre 13

La clarté nucale 13

Le déroulement du dépistage biochimique (méthode de dépistage) 14

Les résultats du test biochimique 15

Le Test génomique prénatal non invasif (TGPNI) 19

Si la décision est prise de passer le TGPNI 20

En cas de refus de passer le TGPNI 20

Le prélèvement 20

Résultats du Test génomique prénatal non invasif (TGPNI) 21

Probabilité faible 21

Probabilité élevée 21

Limite du TGPNI 22
L'algorithme des différentes étapes du processus de dépistage prénatal 24
La performance d'un test de dépistage 25
Le test génomique (TGPNI) en deuxième intention 27
La comparaison de la performance entre les tests de dépistage 29
Le risque et le seuil de risque 30
Le risque 30
Le test diagnostique (amniocentèse et test moléculaire QF-PCR et/ou caryotype fœtale) 32
L'amniocentèse 32
Le test moléculaire QF-PCR 32
Le Caryotype foetale 34
La communication 35
L'approche de communication non directive 35
L'aide à la décision 35
L'annonce du diagnostic 37
L'interruption volontaire de grossesse 38
Les études de cas 39
La participation au Programme québécois de dépistage prénatal 39
Après la rencontre 45
L'annonce des résultats du dépistage 47

Liste des tableaux

Tableau 1 Risque pour une femme de donner naissance à un enfant qui présente la trisomie 21 ou toute anomalie chromosomique confondue, selon l'âge maternel 11

Tableau 2 Comparaison du taux de faux positifs à un taux de détection de la trisomie 21 de 85 % selon s'il y a deux prélèvements, un prélèvement au 2e trimestre seulement ou un prélèvement au 1er trimestre seulement 16

Tableau 3 Comparaison du taux de détection de la trisomie 21 à un taux de faux positifs de 5 % selon qu'il y a deux prélèvements, un prélèvement au 2e trimestre seulement ou un prélèvement au 1er trimestre seulement et en considérant un nombre de cas de trisomie 21 attendus de 125 pour 100 000 femmes 17

Tableau 4 Différences entre les tests de dépistage et les tests diagnostiques 22

Tableau 5 Tableau 2 par 2 pour le calcul de la performance d'un test de dépistage de la trisomie 21 25

Tableau 6 Valeurs de performance d'un test de dépistage prénatal de la trisomie 21 25

Tableau 7 Tableau 2 par 2 pour les résultats obtenus après le test de dépistage biochimique intégré 26

Tableau 8 Facteurs qui ont une influence sur le calcul du risque de trisomie 21 30

Tableau 9 Taux de faux positifs selon la méthode de datation de l'âge gestationnel utilisée dans un dépistage biochimique intégré, avec un taux de détection de 85 % 31

Liste des figures

Figure 1 Algorithme des différentes étapes du processus de dépistage prénatal (le test diagnostique et les résultats) 24

Figure 2 Performance des tests de dépistage prénatal biochimique intégré et génomique de 2e intention pour la trisomie 21 chez une population de 100 000 femmes enceintes 27

Figure 3 Performance de différentes stratégies de dépistage pour la trisomie 21 tirées de diverses études 29

Figure 4 Algorithme des différentes étapes du processus de dépistage prénatal, volet offre de dépistage 40

Figure 5 Algorithme des différentes étapes du processus de dépistage prénatal (annonce du résultat et offre des étapes subséquentes, si nécessaire) 47

Figure 6 Algorithme des différentes étapes du processus de dépistage prénatal (le test diagnostique et les résultats) 49

PRÉAMBULE

Depuis 2010, le Programme québécois de dépistage prénatal est offert sur une base volontaire à toutes les femmes enceintes du Québec. À l'instar de programmes similaires au Canada et dans le monde, le programme offert au Québec permet aux femmes enceintes, quel que soit leur âge, d'avoir accès à un test non invasif déterminant leur probabilité d'être porteuses d'un fœtus avec trisomie 21. En effet, compte tenu de la prévalence de la trisomie 21, le programme s'adressait essentiellement au dépistage de cette condition. La formation offerte à l'intention des professionnels de la santé avait été préparée dans cette optique.

Le développement des connaissances depuis l'introduction du programme fait en sorte que celui-ci peut désormais dépister d'autres anomalies chromosomiques ainsi que d'autres situations qui méritent une attention particulière dans le suivi de la femme enceinte. L'ajout de l'offre du TGPNI en première intention aux femmes avec grossesse gémellaire nécessitait une mise à jour de la documentation. Le présent document est donc une mise à jour intégrant l'ensemble des changements qui ont eu lieu depuis l'introduction du Programme québécois de dépistage prénatal.

INTRODUCTION

Le Programme québécois de dépistage prénatal permet à la femme enceinte qui le désire de connaître son risque de porter un fœtus ayant une trisomie 21 ou d'autres anomalies chromosomiques, comme la trisomie 18 ou la trisomie 13, ou encore le risque d'avoir un fœtus avec d'autres types d'anomalies suggérés par certains résultats anormaux de marqueurs individuels. Il existe d'autres anomalies chromosomiques, certaines très rares, mais elles ne sont pas dépistées par le programme public qui se base sur les recommandations canadiennes. Advenant des changements dans les recommandations, le programme de dépistage en tiendra compte.

Le Programme québécois de dépistage prénatal consiste maintenant à :

1) Faire le test biochimique, incluant si possible la mesure de la clarté nucale.
2) Proposer le test génomique ou l'amniocentèse, si le test biochimique indique une probabilité élevée.
3) Proposer le test génomique en première intention si l'une des situations suivantes se présente :
   - la femme enceinte, dans une grossesse précédente, avait un bébé avec la trisomie 21, la trisomie 18 ou la trisomie 13;
   - la femme enceinte aura 40 ans ou plus au moment de l'accouchement;
   - la femme est enceinte de jumeaux (deux fœtus);
   - le test est prescrit à la suite d'une consultation en médecine génétique dans un contexte particulier.

La mise en évidence d'un risque élevé lors du dépistage pourrait vous amener à confirmer le résultat par un test diagnostique ou à prendre en charge le suivi requis pour l'une ou l'autre des conditions identifiées. Il est donc essentiel que les femmes enceintes et les couples soient informés des anomalies pouvant être révélées ainsi que des limites des tests de dépistage avant même d'accepter de participer au Programme québécois de dépistage prénatal.

Le diagnostic prénatal par amniocentèse pour la trisomie 21 et autres anomalies chromosomiques existe au Québec depuis le milieu des années 1970 et était offert sur la base de l'âge de la mère (35 ans et plus). Cependant, le caractère invasif et la possibilité de complications, peu fréquentes, mais potentiellement sérieuses, limitaient l'élargissement de l'offre de l'amniocentèse à des femmes plus jeunes.

Avant d'offrir le Programme québécois de dépistage prénatal, vous devez en saisir les principales caractéristiques.

Après un bref rappel de la trisomie 21 et des autres conditions qui pourraient être révélées à l'une ou l'autre des étapes du dépistage ou de la confirmation diagnostique, nous aborderons le consentement libre et éclairé, qui est au cœur de l'offre de ce programme, afin d'en cerner toute la portée dans le programme lui-même et dans votre pratique. Vous vous familiariserez ensuite avec la méthode de dépistage retenue et l'interprétation des résultats qui en découlent. Cette description du programme sera complétée par un aperçu des enjeux éthiques qu'il soulève, de la communication et de l'aide à la décision. Enfin, quatre cas sont présentés pour présenter des situations qui pourraient être rencontrées dans votre pratique.

LES TRISOMIES ET AUTRES ANOMALIES

Voici les trisomies et autres conditions dépistées par le Programme québécois de dépistage prénatal. Comme les professionnels sont en général moins familiers avec les trisomies 18 et 13, de l'information plus détaillée sera fournie pour ces deux aneuploïdies.

LA TRISOMIE 21

- La trisomie 21, aussi appelée syndrome de Down, est l'une des anomalies chromosomiques les plus fréquentes.
- La trisomie 21 touche environ 1 bébé sur 800 à la naissance. Cette condition affecte le développement intellectuel de l'enfant.
- L'enfant qui a la trisomie 21 peut aussi souffrir d'autres problèmes de santé (ex. : malformations cardiaques).
- La trisomie 21 n'est généralement pas héréditaire (trisomie 21 libre homogène ou en mosaïque). Par contre, dans environ 3 % des cas, un parent est porteur d'une translocation qui lui donne un risque de récurrence pour la trisomie 21.
- Toutes les femmes peuvent porter un fœtus touché par la trisomie 21, mais la probabilité augmente avec l'âge de la femme enceinte.

Il est difficile de déterminer les limites intellectuelles que présentera l'enfant atteint de la trisomie 21. Des différences sont en effet constatées d'une personne à l'autre et d'un milieu à l'autre. Le degré de stimulation et le soutien offerts aux enfants ont aussi une influence. Dans la majorité des cas, cependant, l'enfant aura besoin d'un soutien d'intensité variable tout au long de sa vie. Les personnes ayant la trisomie 21 possèdent toutefois les ressources et le potentiel qui leur permettent, lorsqu'on leur fait une juste place, de développer de profondes relations affectives et de mener une vie gratifiante pour elles-mêmes et pour leurs proches.

LA TRISOMIE 18

La génétique

- La trisomie 18 ou syndrome d'Edwards résulte soit :
  - d'une trisomie 18 complète (trois copies du chromosome 18 dans chaque cellule);
  - d'un mosaïcisme;
  - d'une trisomie partielle.
- La trisomie complète est la forme la plus commune; elle est présente dans près de 94 % des cas. Un mosaïcisme est présent dans moins de 5 % des cas de trisomie 18. Dans ces cas, certaines cellules ont 46 chromosomes et d'autres, 47. La trisomie partielle est due à une translocation non équilibrée entre le chromosome 18 et les autres chromosomes. Cette forme est présente dans moins de 2 % des fœtus avec un phénotype de trisomie 18.

L'incidence

- La trisomie 18 est la trisomie autosomique la plus fréquente après la trisomie 21.
- La trisomie 18 touche environ 1 bébé sur 4 500 à la naissance. Plus de 95 % des fœtus atteints décèdent pendant la période prénatale.
- Toutes les femmes peuvent porter un fœtus touché par la trisomie 18, mais la probabilité augmente avec l'âge de la femme enceinte.

La description

Les traits physiques

La trisomie 18 se présente avec un retard de croissance intra-utérin et après la naissance. Les personnes vivant avec la trisomie 18 ont une déficience intellectuelle importante et présentent des malformations crâniofaciales (dolichocéphalie ou crâne haut et étroit, fentes palpébrales courtes, micrognathie ou développement incomplet des maxillaires et anomalies de l'oreille externe) et d'autres malformations au niveau des membres (chevauchement des doigts de la main, pied varus équin). Les malformations majeures d'organes internes, notamment cardiaques et rénales, sont fréquentes.

---

1. « Orphanet: Trisomie 18 », s. d., https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=3380.
2. Genetics Home Reference, « Trisomy 18 », Genetics Home Reference, s. d., ttps://ghr.nlm.nih.gov/condition/trisomy-18.
3. Anna Cereda et John C. Carey, « The Trisomy 18 Syndrome », *Orphanet Journal of Rare Diseases* 7 (23 octobre 2012): 81, https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-81.

Le développement

Approximativement la moitié des bébés qui naissent avec la trisomie 18 ne vivent pas plus qu'une semaine, et entre 5 et 10 % survivent au-delà d'un an. Toutefois, les personnes avec un mosaïcisme ou une trisomie partielle peuvent vivre jusqu'à l'âge adulte.

La supervision, le soutien

La majorité des personnes vivant avec la trisomie 18 recevront des soins de support et de confort. D'autres traitements peuvent être offerts selon la présentation clinique de la trisomie 18.

LA TRISOMIE 13

La génétique

- La trisomie 13 ou syndrome de Patau résulte soit :
  - d'une trisomie 13 complète libre (trois copies du chromosome 13 dans chaque cellule);
  - d'une translocation;
  - d'un mosaïcisme;
  - d'une trisomie partielle (seule une partie du chromosome 13 est en surnombre).
- La trisomie complète libre est la forme la plus commune (dans 75 % des cas). La translocation, c'est-à-dire que le chromosome 13 supplémentaire s'attache à un autre chromosome, représente 20 % des cas. Il existe aussi des formes partielles, notamment causées par certaines translocations, c'est-à-dire lorsqu'une partie du chromosome 13 supplémentaire s'attache à un autre chromosome. Plus rarement, il s'agit d'un mosaïcisme avec des cellules qui ont trois chromosomes dans la paire 13 et d'autres qui en ont deux.

L'incidence

- La trisomie 13 touche environ 1 bébé sur 7 000 à la naissance. Plus de 95 % des fœtus atteints décèdent pendant la grossesse. Le risque de récurrence est estimé à environ 1 %. Ce risque peut être plus élevé dans le cas d'une translocation. Le caryotype des parents est indiqué dans le cas d'une translocation afin d'évaluer le risque de récurrence.
- Toutes les femmes peuvent porter un fœtus touché par la trisomie 13, mais la probabilité augmente avec l'âge de la femme enceinte.

---

4. Genetics Home Reference, « Trisomy 13 », Genetics Home Reference, s. d., https://ghr.nlm.nih.gov/condition/trisomy-13.
5. « Orphanet: Trisomie 13 », s. d., https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=3378.

La description

La trisomie 13 se caractérise notamment par des anomalies du visage (microphtalmie, fente labiale avec ou sans fente palatine) et des malformations des membres (doigts et orteils surnuméraires) ainsi que par la présence de problèmes neurologiques très graves et des malformations cérébrales, cardiaques et urogénitales. Le retard mental est sévère.

Le développement

- Parmi les enfants qui naissent vivants, la moitié décède pendant le premier mois de la vie et 90 % décèdent avant 1 an à la suite de complications cardiaques, rénales et neurologiques.
- Dans les cas de mosaïcisme ou de trisomie partielle, la survie peut être plus longue s'il n'y a pas de malformations cérébrales majeures.

La supervision, le soutien

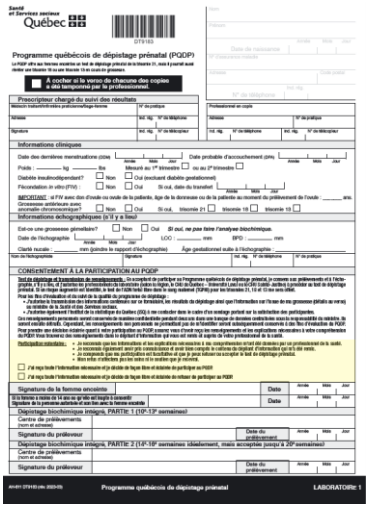
En règle générale, la prise en charge médicale est limitée à des soins de support et de confort.

LES AUTRES ANOMALIES

D'autres affections du fœtus ou de la grossesse pourraient être signalées par les marqueurs biochimiques individuels.

Des malformations ouvertes du tube neural ou d'autres anomalies de la grossesse peuvent être détectées par certains marqueurs (ex. : AFP élevée dans le cas des malformations du tube neural; l'estriol affaissé dans le cas des conditions de Smith-Lemli-Opitz et Ichtyiose lié à l'X), mais les périodes optimales pour détecter ces anomalies ne correspondent pas exactement à celles du dépistage de la trisomie 21. Le choix de la méthode de dépistage et le suivi de la performance du Programme québécois de dépistage prénatal sont axés sur le dépistage de la trisomie 21. Toutefois, les résultats très « anormaux » définis par des normes (niveau d'écart de la normale) sont mentionnés dans le rapport des résultats et la décision d'investiguer davantage est laissée au médecin traitant.

LE CONSENTEMENT LIBRE ET ÉCLAIRÉ


Santé et Services sociaux Québec

Programme québécois de dépistage prénatal (PQDP)

À cocher si le verso de chacune des copies a été remporté par le professionnel.

Prescripteur chargé du suivi des résultats

Informations cliniques

Informations échographiques (si il y a lieu)

CONSENTEMENT À LA PARTICIPATION AU PQDP

Signature de la femme enceinte

Signature de la personne enfantée et son lien avec la femme enceinte

Dépistage biochimique intégré, PARTIE 1 (10e-13e semaines)

Centre de prélèvements (nom et adresse)

Signature du préleveur

Dépistage biochimique intégré, PARTIE 2 (14e-18e semaines idéalement, mais acceptée jusqu'à 20e semaines)

Centre de prélèvements (nom et adresse)

Signature du préleveur

Programme québécois de dépistage prénatal

LABORATOIRE 1

Le consentement des parents est au cœur de l'offre du dépistage prénatal.

On entend par consentement libre et éclairé la possibilité d'accepter ou de refuser un test, et ce, sans contrainte et en toute connaissance de cause.

Pour la femme enceinte ou le couple, un tel consentement peut avoir plusieurs incidences et il est essentiel que la décision se prenne à la lumière de la meilleure information possible.

En raison des nombreuses implications du dépistage pour les futurs parents, les professionnels de la santé doivent s'assurer que les tests de dépistage sont **offerts sur une base volontaire et qu'ils ne sont pas présentés ou prescrits comme un test de routine.** Les professionnels doivent aussi s'assurer que toutes les informations nécessaires à la prise de décision éclairée ont été transmises. **Il est primordial** de comprendre que la décision de passer ou non le test de dépistage prénatal de même que celle de poursuivre ou non une grossesse à la suite de l'annonce d'un diagnostic positif appartient entièrement aux femmes enceintes et aux couples.

Pour s'assurer d'une décision éclairée, il est important de prêter une attention particulière au contenu des informations à transmettre au cours du processus de dépistage et à la manière dont ces informations seront présentées.

Le professionnel de la santé doit s'assurer que :

- Les informations pertinentes sur le Programme québécois de dépistage prénatal sont transmises aux femmes enceintes ou aux couples : participation volontaire, explication des résultats possibles du test de dépistage et de ses limites, anomalies potentiellement révélées, option du test diagnostique et risques associés, informations sur les conséquences de ces anomalies sur le fœtus et le bébé à la naissance, informations sur l'interruption de grossesse et sur le deuil qui peut l'accompagner, informations sur les ressources d'accompagnement disponibles dans les cas de poursuite de la grossesse avec une des conditions dépistées.

- L'information est transmise d'une manière non directive et compréhensible, c'est-à-dire sans orienter les femmes enceintes ou les couples vers une option particulière, mais plutôt en les aidant à prendre la meilleure décision pour eux-mêmes et leur famille, d'après leur point de vue et leurs valeurs.
- Les coordonnées des diverses ressources, comme les associations de parents qui permettent aux femmes enceintes et aux couples de s'informer, par exemple, sur la vie avec un enfant qui serait atteint de la trisomie 21 ou d'autres anomalies détectables au dépistage, sont transmises.
- Les femmes enceintes ou les couples ont reçu le document d'informations destiné aux femmes qui résume le Programme québécois de dépistage prénatal et ses implications.
- Les femmes enceintes ou les couples ont la possibilité d'échanger et de réfléchir et qu'ils sont soutenus dans leur décision.

LES ENJEUX ÉTHIQUES

Le dépistage prénatal offre à la femme enceinte la possibilité de connaître son risque individuel d'avoir un enfant ayant une trisomie 21. Le dépistage peut aussi révéler une trisomie 18, une trisomie 13 ou, plus rarement, d'autres anomalies comme une anomalie de fermeture du tube neural. Le programme de dépistage doit permettre à tous les futurs parents, peu importe leur situation, de prendre une décision éclairée à cet égard.

Dans le cas de la trisomie 21, s'il est possible de soigner certaines malformations et certains problèmes de santé qui y sont associés, on n'a pas encore trouvé le moyen de guérir ou de prévenir la déficience intellectuelle. Ainsi, à partir du moment où la trisomie 21 est diagnostiquée chez le fœtus, deux options s'offrent aux futurs parents : soit se préparer à la venue de l'enfant, soit interrompre la grossesse.

Le dépistage prénatal peut alimenter la crainte d'accroître la discrimination envers les personnes avec la trisomie 21 et leurs proches. Cela soulève aussi la question de la sélection des enfants à naître ou à ne pas naître.

La crainte que le Programme québécois de dépistage prénatal passe de l'offre de tests de dépistage à la prescription systématique des tests est également présente. L'autonomie parentale relativement à l'issue de la grossesse doit être respectée.

Rejoindre un organisme communautaire au sein duquel se trouvent des parents qui vivent avec un enfant atteint de trisomie 21 peut aussi s'avérer une action déterminante. Il est donc important de transmettre l'information nécessaire pour que la femme enceinte ou le couple puisse contacter un tel organisme au besoin.

Si vous désirez avoir de l'information supplémentaire sur les questions éthiques du dépistage prénatal de la trisomie 21, consultez le rapport du Commissaire à la santé et au bien-être sur le dépistage de la trisomie 21 en cliquant sur le lien suivant :
http://www.csbe.gouv.qc.ca/fileadmin/www/RapportAvis/Trisomie21/CSBE_RapportConsultationTrisomie21imprimable.pdf

Certains des enjeux éthiques présentés dans le rapport du Commissaire à la santé et au bien-être sur le dépistage de la trisomie 21 s'appliquent également au dépistage prénatal d'autres conditions révélées à l'une ou l'autre des étapes du programme. Les besoins d'information et de soutien aux parents peuvent être différents, notamment en ce qui a trait aux trisomies 18 et 13 qui sont généralement plus graves et pour lesquelles le risque de fausse couche spontanée est plus grand et l'espérance de vie des bébés qui naissent est plus courte. Comme pour la trisomie 21, il est essentiel de transmettre aux parents toute l'information nécessaire pour leur permettre de prendre une décision éclairée quant à leur participation ou non au programme. Il faut aussi s'assurer que la participation des parents est volontaire et leur offrir le soutien nécessaire lorsque les résultats annoncent un risque élevé ou confirment la présence d'une trisomie.

LES MARQUEURS UTILISÉS POUR LE DÉPISTAGE PRÉNATAL

L'ÂGE MATERNEL

L'âge de la mère est un premier marqueur, car il s'agit d'un facteur de risque pour les trisomies. Le risque spécifique à la trisomie 21 est connu depuis longtemps. Comme le présente le tableau 1, ce risque augmente lentement jusqu'à l'âge maternel de 35 ans, après quoi il augmente plus rapidement. Ce risque associé à l'âge maternel est appelé risque *a priori*, l'âge de la femme enceinte détermine d'emblée une probabilité d'avoir un bébé avec une trisomie.

Tableau 1 – Risque pour une femme de donner naissance à un enfant qui présente la trisomie 21 ou toute anomalie chromosomique confondue, selon l'âge maternel[6, 7]

ÂGE MATERNEL	RISQUE DE TRISOMIE 21	RISQUE D'ANOMALIE CHROMOSOMIQUE	ÂGE MATERNEL	RISQUE DE TRISOMIE 21	RISQUE D'ANOMALIE CHROMOSOMIQUE
15	1 sur 1 578		32	1 sur 683	1 sur 320
16	1 sur 1 572		33	1 sur 574	1 sur 285
17	1 sur 1 565		34	1 sur 474	1 sur 240
18	1 sur 1 556		35	1 sur 384	1 sur 180
19	1 sur 1 544		36	1 sur 307	1 sur 150
20	1 sur 1 528	1 sur 530	37	1 sur 242	1 sur 125
21	1 sur 1 507	1 sur 530	38	1 sur 189	1 sur 100
22	1 sur 1 481	1 sur 500	39	1 sur 146	1 sur 80
23	1 sur 1 447	1 sur 500	40	1 sur 112	1 sur 65
24	1 sur 1 404	1 sur 480	41	1 sur 85	1 sur 50
25	1 sur 1 351	1 sur 480	42	1 sur 65	1 sur 40
26	1 sur 1 286	1 sur 480	43	1 sur 49	1 sur 30
27	1 sur 1 208	1 sur 450	44	1 sur 37	1 sur 25
28	1 sur 1 119	1 sur 430	45	1 sur 28	1 sur 19
29	1 sur 1 018	1 sur 420	46	1 sur 21	1 sur 15
30	1 sur 909	1 sur 390	47	1 sur 15	1 sur 11
31	1 sur 796	1 sur 390	48	1 sur 11	1 sur 9

Cité dans https://prenatalscreeningontario.ca/for-health-care-providers/conditions-screened/

6. H. S. Cuckle, N. J. Wald, et S. G. Thompson, « Estimating a Woman's Risk of Having a Pregnancy Associated with Down's Syndrome Using Her Age and Serum Alpha-Fetoprotein Level », *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 94, nº 5 (mai 1987): 387-402, https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1987.tb03115.x.
7. E. B. Hook, « Rates of Chromosome Abnormalities at Different Maternal Ages », *Obstetrics and Gynecology* 58, nº 3 (septembre 1981): 282-85.

LES MARQUEURS BIOCHIMIQUES

Les marqueurs biochimiques sont des hormones et des protéines provenant du fœtus ou du placenta et qui se retrouvent normalement dans le sang maternel. Il y a une différence dans la concentration sanguine de ces marqueurs chez les femmes ayant un fœtus qui a la trisomie 21, la trisomie 18 ou la trisomie 13.

Les marqueurs biochimiques servant au dépistage prénatal sont :

- la **protéine A plasmatique associée à la grossesse (pregnancy-associated plasma protein A ou PAPP-A)** est une glycoprotéine produite par le trophoblaste. En présence d'un fœtus ayant la trisomie 21 ou la trisomie 18, la concentration de PAPP-A est généralement abaissée;
- **l'hormone chorionique gonadotrophique (hCG)** est une glycoprotéine formée de deux sous-unités covalentes, α et β. Elle est sécrétée par le syncytiotrophoblaste, qui constitue la couche placentaire en contact direct avec la circulation maternelle. Pour le dépistage prénatal de la trisomie 21, on peut mesurer la glycoprotéine entière (hCG totale) ou seulement la sous-unité β (βhCG libre). En présence d'un fœtus ayant la trisomie 21, la concentration d'hCG est généralement augmentée. Elle est habituellement abaissée si le fœtus a la trisomie 18;
- l'**alpha-fœtoprotéine (AFP)** est une protéine produite par le sac vitellin, le tube gastro-intestinal et le foie du fœtus. Elle se retrouve dans la circulation sanguine de la mère en raison de son passage à travers le placenta. En présence d'un fœtus ayant la trisomie 21 ou la trisomie 18, la concentration d'AFP est généralement diminuée;
- l'**œstriol non conjugué (uE3)** est un produit placentaire dérivé des précurseurs au niveau du foie et de la glande surrénale du fœtus. En présence d'un fœtus ayant la trisomie 21 ou la trisomie 18, la concentration d'uE3 est généralement abaissée;
- l'**inhibine A** est une glycoprotéine produite par le placenta et qui se retrouve dans la circulation maternelle. En présence d'un fœtus ayant la trisomie 21, la concentration d'inhibine A est généralement augmentée. La concentration de ce marqueur est habituellement diminuée si le fœtus a une trisomie 18.

L'ÉCOGRAPHIE DU PREMIER TRIMESTRE

L'échographie du premier trimestre est prescrite pour être faite préférablement entre la 11e et la 14e semaine de grossesse. Dans les cas où l'échographie du premier trimestre n'est pas disponible, l'âge gestationnel est calculé selon la date de la dernière menstruation, **mais cette date est une donnée moins fiable dans le calcul et peut diminuer la performance du test de dépistage biochimique.** Cette échographie permettra aussi de déterminer si la grossesse est unique ou gémellaire.

Santé et Services sociaux Québec

Programme québécois de dépistage prénatal (PQDP)

À cocher si le verso de chacune des copies a été temporisé par le professionnel.

Prescripteur chargé du suivi des résultats

Informations cliniques

Informations échographiques (s'il y a lieu)

CONSENTEMENT À LA PARTICIPATION AU PQDP

Signature de la femme enceinte

Dépistage biochimique intégré, PARTIE 1 (10e-13e semaines)

Centre de prélèvements

Signature du préleveur

Dépistage biochimique intégré, PARTIE 2 (14e-19e semaines idéalement, mais acceptable jusqu'à 20e semaines)

Centre de prélèvements

Signature du préleveur

Programme québécois de dépistage prénatal — LABORATOIRE 1

Si possible, l'échographie du premier trimestre et le premier prélèvement sanguin devraient être réalisés au cours de la même visite, soit entre la 10^{+0} et la 13^{+6} semaines de grossesse.

Si une échographie du premier trimestre est réalisée, le professionnel responsable doit remplir la section « Informations échographiques » du formulaire de consentement et de requête de laboratoire.

La clarté nucale

La mesure de la clarté nucale sert de marqueur pour le dépistage d'anomalies congénitales. Elle est effectuée au 1er trimestre de la grossesse, précisément entre la 11^{+0} et la 13^{+6} semaine (longueur céphalo-caudale de 45 à 84 mm). Lorsqu'elle est plus grande que le 95e centile pour l'âge de gestation, la mesure indique une probabilité augmentée de trisomie 21 ainsi que d'autres aneuploïdies ou malformations fœtales.

Afin de pouvoir intégrer les résultats de clarté nucale au calcul du risque, cet examen doit être fait par un professionnel certifié par le Programme québécois de dépistage prénatal.

La mesure de la clarté nucale ainsi que les coordonnées de l'échographiste doivent être inscrites dans le formulaire de consentement et de requête de laboratoire.

La clarté nucale n'est pas mesurée systématiquement chez les femmes qui participent au programme car cette mesure demande une expertise qui n'est pas disponible partout au Québec. La mesure de la clarté nucale est cependant fortement encouragée. La mesure de la clarté nucale pourrait impliquer des coûts lorsqu'elle est effectuée en clinique privée.

LE DÉROULEMENT DU DÉPISTAGE BIOCHIMIQUE (MÉTHODE DE DÉPISTAGE)

La méthode de dépistage retenue par le Programme québécois de dépistage prénatal compte deux étapes : des tests biochimiques en première intention et le test génomique en deuxième intention.

En première intention, le programme offre le dépistage biochimique intégré, avec ou sans mesure de la clarté nucale.

Les marqueurs biochimiques sont des substances provenant du fœtus/placenta. Ces substances se retrouvent dans le sang maternel et servent au dépistage prénatal de la trisomie 21 aux 1er et 2e trimestres de la grossesse. Ces marqueurs permettent aussi de calculer le risque de trisomie 18.

Le premier prélèvement sanguin, effectué au 1er trimestre (10^{+0}-13^{+6} semaines), sert à mesurer le marqueur biochimique PAPP-A dans le sang maternel.
Le deuxième prélèvement sanguin, effectué idéalement au début du 2e trimestre (14^{+0}-16^{+6}semaines), mais accepté jusqu'à 20^{+2}, sert à mesurer quatre marqueurs dans le sang maternel : hCG totale, AFP, uE3 et inhibine A.

Il est recommandé que les deux prélèvements sanguins soient faits pour le calcul du risque de trisomie 21 et de trisomie 18. Cette condition doit être respectée dans la mesure du possible, faute de quoi la performance du dépistage serait amoindrie. Dans les cas où un seul prélèvement aurait été réalisé, le risque sera calculé et devra être communiqué en mentionnant explicitement les limites inhérentes au calcul partiel du risque. Les tableaux 2 et 3 montrent, à titre d'exemple, la performance des tests de dépistage pour la trisomie 21.

LES RÉSULTATS DU TEST BIOCHIMIQUE

On observe au tableau 2 que, pour un taux de détection fixé à 85 %, le taux de faux positifs (proportion des cas qui n'ont pas la trisomie 21 alors que la grossesse a été identifiée à risque élevé au dépistage) est plus élevé lorsqu'un prélèvement au 1er trimestre seulement est effectué. Le tableau 3 révèle que le taux de détection (capacité du test de dépistage à détecter les cas de trisomie 21) est plus élevé avec le dépistage intégré.

Lorsque la clarté nucale est disponible et que son résultat est combiné à celui du test biochimique intégré aux 1er et 2e trimestres, le taux de faux positifs est de 1,4 % pour un taux de détection de 85 % (tableau 2). Si le taux de faux positifs était de 5 %, ce test de dépistage intégré, échographique et biochimique, détecterait 92 % des trisomies 21[8] (tableau 3).

Pour les femmes qui se présentent tardivement au dépistage biochimique (au 2e trimestre), le programme effectue un calcul de risque avec les quatre marqueurs du 2e trimestre seulement, en combinant la clarté nucale, si elle est disponible. Le prélèvement sanguin du 2e trimestre peut être fait jusqu'à 20^{+2} semaines de grossesse.

8. N. J. Wald et al., « First and Second Trimester Antenatal Screening for Down's Syndrome: The Results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS) », *Health Technology Assessment* 7, nº 11 (11 avril 2003), https://doi.org/10.3310/hta7110.

Tableau 2 – Comparaison **du taux de faux positifs** à un taux de détection de la trisomie 21 de 85 % selon s'il y a deux prélèvements, un prélèvement au 2e trimestre seulement ou un prélèvement au 1er trimestre seulement[9]

DÉPISTAGE	MARQUEURS	TAUX DE DÉTECTION (%)	TAUX DE FAUX POSITIFS (%)	NOMBRE D'AMNIOCENTÈSES POUR 100 000 FEMMES	NOMBRE DE PERTES FŒTALES POUR 100 000 FEMMES APRÈS AMNIOCENTÈSE SELON UN RISQUE DE FAUSSE COUCHE DE 0,2 % à 0,5 %	
					0,2 %	0,5 %
Deux prélèvements (1er et 2e trimestres) ***Dépistage biochimique intégré***	PAPP-A, hCG totale, AFP, uE3 et inhibine A	85	3,0	3 000	6,0	15
Deux prélèvements (1er et 2e trimestres) + clarté nucale au 1er trimestre ***Dépistage intégré***	PAPP-A+ clarté nucale, hCG totale, AFP, uE3 et inhibine A	85	1,4	1 400	2,8	7
Prélèvement au 2e trimestre SEULEMENT	hCG totale, AFP, uE3 et inhibine A	85	7,1	7 100	14,0	36
Prélèvement au 1er trimestre SEULEMENT	PAPP-A et hCG totale	85	16,0	16 000	32,0	80

9. Wald et al.

Tableau 3 – Comparaison **du taux de détection de la trisomie 21** à un taux de faux positifs de 5 % selon qu'il y a deux prélèvements, un prélèvement au 2e trimestre seulement ou un prélèvement au 1er trimestre seulement et en considérant un nombre de cas de trisomie 21 attendus de 125 pour 100 000 femmes[10]

DÉPISTAGE	MARQUEURS	TAUX DE FAUX POSITIFS (%)	TAUX DE DÉTECTION (%)	CAS DE TRISOMIE 21 DÉTECTÉS PAR LE TEST NOMBRE POUR 100 000 FEMMES
Deux prélèvements (1er et 2e trimestres) ***Dépistage biochimique intégré***	PAPP-A, hCG totale AFP, uE3 et inhibine A	5	89	111
Deux prélèvements (1er et 2e trimestres) + clarté nucale au 1er trimestre ***Dépistage intégré***	PAPP-A+ clarté nucale hCG totale, AFP, uE3 et inhibine A	5	92	115
Prélèvement au 2e trimestre SEULEMENT	hCG totale, AFP, uE3 et inhibine A	5	81	101
Prélèvement au 1er trimestre SEULEMENT	PAPP-A et hCG totale	5	68	86

Le seuil de risque est la valeur à partir de laquelle on considère, lors du dépistage en première intention, que le risque de trisomie 21 est suffisamment élevé et que l'on peut offrir le test génomique (TGPNI) en tant que dépistage en deuxième intention ou offrir le test diagnostique (amniocentèse pour QF-PCR et/ou caryotype).

Si le risque de trisomie 21 obtenu lors du test biochimique intégré avec ou sans clarté nucale est plus faible que le seuil de risque établi de 1/300, le risque est jugé suffisamment faible pour ne pas offrir un test de dépistage génomique ou un test diagnostique invasif.

Si le risque de trisomie 21 est égal ou plus grand que le seuil de risque établi de 1/300, le risque est jugé suffisamment élevé pour offrir la possibilité de passer le test génomique (TGPNI) ou le test diagnostique (amniocentèse pour QF-PCR et/ou caryotype).

10. Wald et al.

Un calcul de risque semblable est fait pour la trisomie 18. Dans ce cas, un commentaire apparaîtra dans le rapport de résultats lorsque la probabilité de trisomie 18 est égale ou plus grande que 1/100 (probabilité au 2e trimestre). Comme pour la trisomie 21, le test génomique ou le test diagnostique est offert en cas de risque élevé de trisomie 18 au test biochimique intégré avec ou sans clarté nucale.[11]

La trisomie 13 donne des résultats comparables à ceux obtenus pour la trisomie 18 et on ne peut pas en faire la distinction à ce stade-ci.

Les femmes qui recevront un résultat indiquant un risque élevé de porter un fœtus avec une trisomie lors des tests de dépistage en première intention se verront offrir le test génomique prénatal non invasif (TGPNI ou NIPT en anglais pour Non-Invasive Prenatal Testing). Le TGPNI analyse l'ADN circulant libre (acellulaire) d'origine placentaire présent dans le sang de la mère. Il permet de détecter la trisomie 21, la trisomie 18 et la trisomie 13. C'est donc à l'étape du test de deuxième intention qu'un risque élevé de trisomie 13 pourra être révélé.

11. Glenn E. Palomaki et al., « Maternal Serum–Integrated Screening for Trisomy 18 Using Both First- and Second-Trimester Markers », *Prenatal Diagnosis* 23, nº 3 (2003): 243-47, https://doi.org/10.1002/pd.572.

LE TEST GÉNOMIQUE PRÉNATAL NON INVASIF (TGPNI)

Le test génomique prénatal non invasif (TGPNI) est offert en deuxième intention aux femmes qui ont reçu un résultat de risque élevé (≥1/300) avec le test biochimique intégré, avec ou sans mesure de la clarté nucale. Un rapport de résultats du test biochimique intégré indiquant un risque élevé rappelle au professionnel de la santé la possibilité d'offrir le TGPNI.

Pour les femmes qui sont déjà au 2e trimestre de la grossesse, la gestion du temps de réponse est un enjeu majeur à considérer avec le programme de dépistage actuel. Étant donné que le temps pour informer la femme enceinte et le temps qu'aura celle-ci pour prendre sa décision sont courts, l'information doit être transmise rapidement. En effet, il est essentiel de donner aux femmes et aux couples toute l'information sur le TGPNI dès la première visite de suivi de grossesse et en même temps que l'information requise pour prendre la décision de participer au programme. Le conseil pour le TGPNI devra mentionner les avantages et les limites du TGPNI, et fournir l'information sur l'option de faire l'amniocentèse directement. Les explications données devraient, entre autres, porter sur le temps de réalisation du TGPNI et du délai occasionné si le test est positif à cause de la nécessité de confirmer le diagnostic par l'amniocentèse.

Le TGPNI est offert également en première intention (sans dépistage biochimique préalable) aux femmes qui auront 40 ans et plus au moment de l'accouchement, aux femmes enceintes de jumeaux (deux fœtus), à celles qui ont des antécédents de grossesse avec un bébé ayant une trisomie 21, 18 ou 13, ou après une consultation en génétique qui recommande le test pour des situations rares et particulières. Dans ces cas, le TGPNI peut être prescrit à partir de la 10e semaine de grossesse.

Dans le cas d'un jumeau évanescent (*vanishing twin*) ou lors du décès d'un des fœtus, le TGPNI peut être offert, mais offre une performance inférieure à celle des grossesses gémellaires évolutives.

ATTENTION : dans le cas d'une grossesse multiple (trois fœtus ou plus), le TGPNI n'est pas actuellement disponible en raison des données limitées sur sa performance au regard de cette condition. La question est cependant à l'étude et, selon l'évolution de la littérature, un changement au programme pourrait être apporté.

Le test génomique se fait par une prise de sang chez la mère. Il mesure des fragments d'ADN provenant du placenta circulant dans le sang maternel et permet de détecter la présence de la trisomie 21, la trisomie 18 ou la trisomie 13 chez le fœtus.

Dans la mesure où suffisamment d'ADN libre est présent dans le prélèvement pour permettre les analyses, soit une fraction fœtale de 4% ou plus pour une grossesse simple ou pour des jumeaux monozygotes, ou une fraction fœtale de 8% et plus pour des jumeaux dizygotes dizygotes ou en absence de donnée sur la zygosité, un résultat négatif du test génomique indique que le bébé a une probabilité très faible d'être atteint de l'une ou l'autre des trisomies recherchées; ce résultat est très fiable et il n'est habituellement pas nécessaire de poursuivre d'autres investigations en regard des trisomies 21, 18 et 13.

Un résultat positif suggère que le bébé a très probablement l'une ou l'autre des trois trisomies recherchées. Cependant, ce résultat n'est pas certain à 100 % et uniquement l'amniocentèse permet de déterminer avec une grande certitude si le bébé a l'une ou l'autre des trois trisomies (voir section « performance du test »).

Si la décision est prise de passer le TGPNI

Le formulaire de consentement et de requête de laboratoire doit être dûment rempli et la case « Je consens à passer le test génomique prénatal pour la trisomie 21, la trisomie 18 et la trisomie 13 » doit être cochée. Le formulaire doit être signé par la femme enceinte. Il s'agit d'un formulaire distinct de la requête pour le dépistage biochimique.

Comme il est demandé, le formulaire doit être rempli en y indiquant toute l'information clinique et celle du prescripteur.

Le professionnel de la santé doit conserver l'information dans le dossier et remettre les documents nécessaires pour se présenter au centre de prélèvement.

En cas de refus de passer le TGPNI

La case « Je refuse » du formulaire de consentement et de requête de laboratoire doit être cochée et signée par la femme si celle-ci refuse de passer le TGPNI. En cas de refus, il est de la responsabilité du professionnel de la santé de conserver au dossier médical de la patiente le formulaire dûment signé indiquant le refus. Il n'est plus nécessaire de l'envoyer au laboratoire.

Le prélèvement

Le professionnel de la santé privilégiera le centre de prélèvement désigné situé le plus près du domicile de la femme enceinte. En effet, afin d'éviter les délais de transport et vu les caractéristiques propres au prélèvement, à la préparation, à la conservation et au transport des échantillons pour le TGPNI, seuls les laboratoires de certains établissements sont désignés pour

ces prélèvements.

Le délai moyen estimé entre le prélèvement et l'arrivée du spécimen au laboratoire est de 2 à 3 jours.

RÉSULTATS DU TEST GÉNOMIQUE PRÉNATAL NON INVASIF (TGPNI)

Le délai prévu dans un laboratoire public pour l'analyse et la transmission des résultats du TGPNI au professionnel de la santé est d'environ 5-10 jours ouvrables à partir de la réception de l'échantillon.

Probabilité faible

Ce résultat indique que le bébé a une probabilité très faible d'avoir une ou l'autre des trisomies recherchées, même si le résultat du test biochimique montrait une probabilité élevée au départ. Ce résultat du test génomique est très fiable (plus de 99 %) et il n'est pas nécessaire de faire d'autres investigations à moins de la détection subséquente d'anomalies échographiques.

Sur le nombre de femmes qui auront opté pour le TGPNI, la grande majorité (environ 96 %) obtiendra un résultat négatif et ne nécessitera pas de suivi particulier. Dans ce cas, l'anxiété causée par l'attente des résultats constitue le principal désavantage.

Probabilité élevée

Environ 3,7 % des femmes qui ont accepté de passer le TGPNI recevront un résultat positif. Ce résultat indique que le bébé a probablement l'une ou l'autre des trois trisomies recherchées. Cependant, ce résultat n'est pas certain à 100 % et uniquement un test diagnostique (amniocentèse) permet de déterminer avec une grande certitude si le bébé a l'une ou l'autre des trois trisomies.

Comme les résultats du dépistage intégré arrivent plus tardivement, la fluidité de la ligne de communication entre les interlocuteurs est essentielle afin de limiter au maximum les délais entre les interventions.

Dans le cas d'une grossesse gémellaire, un résultat de probabilité élevé indique qu'un ou que les deux bébés ont probablement l'une ou l'autre des trois trisomies recherchées. Cependant, ce résultat n'est pas certain à 100 % et uniquement un test diagnostique (amniocentèse) (voir le tableau 4) permet de déterminer avec une grande certitude si les bébés ont l'une ou l'autre des trois trisomies.

Limite du TGPNI

Les principales sources de faux positifs ou de faux négatifs incluent : la mosaïque fœtale faible ou confinée au placenta, une faible fraction fœtale, la présence d'un jumeau résorbé, la présence d'une aneuploïdie maternelle en mosaïque ainsi que certaines pathologies maternelles rares. Les résultats montrant une probabilité élevée d'aneuploïdie doivent être toujours confirmés par une méthode diagnostique invasive reconnue.

Dans un certain nombre de cas aucun résultat de TGPNI ne pourra être produit. Ceci peut arriver en particulier en cas de faible fraction fœtale (par exemple dans les cas d'indice de masse corporelle élevé, de mauvaise qualité de l'échantillon ou de certaines pathologies maternelles rares).

Tableau 4 – Différences entre les tests de dépistage et les tests diagnostiques

TESTS DE DÉPISTAGE PRÉNATAL		**TESTS DE DIAGNOSTIC PRÉNATAL**
Dépistage biochimique avec ou sans clarté nucale	**Dépistage génomique (TGPNI) offert en deuxième intention si indiqué**	**Test moléculaire QF-PCR* et caryotype du fœtus via l'amniocentèse**
• Évalue la probabilité d'avoir un enfant avec une trisomie 21 ou 18. • Offert à toutes les femmes enceintes en première intention.	• Offert en deuxième intention aux femmes qui ont un risque élevé de trisomie 21 ou 18 au dépistage biochimique.	• Offert en confirmation diagnostique aux femmes qui ont un risque élevé au dépistage biochimique ou au dépistage génomique.
• Évalue la probabilité d'avoir un enfant avec une trisomie 21. • Peut révéler un risque élevé de trisomie 18 ou d'anomalies du tube neural.	• Évalue, avec une plus grande fiabilité que le dépistage biochimique, la probabilité de trisomie 21. • Évalue aussi la probabilité de trisomie 18 et de trisomie 13.	• Détermine avec une grande certitude si le fœtus a une trisomie 21, 18 ou 13. • Peut révéler d'autres anomalies chromosomiques
• Permettent de préciser le risque de trisomie chez le fœtus, mais ne permettent pas de confirmer un diagnostic. Il est contre-indiqué de prendre une décision sur la poursuite de la grossesse basée sur ces résultats.		• Offre des résultats suffisamment fiables pour prendre une décision quant à la poursuite de la grossesse.
• Aucun risque pour la santé du fœtus. Faible risque inhérent à une prise de sang chez la mère.		• Risques possibles pour la grossesse (pertes fœtales, autres complications rares).
* Voir dans la section « Le test diagnostique » (amniocentèse et test moléculaire QF-PCR et/ou caryotype fœtal)		

À la suite de l'amniocentèse, le recours à un test rapide et efficace comme la QF-PCR pour le diagnostic prénatal des aneuploïdies suspectées est essentiel dans les cas d'un TGPNI positif pour permettre une prise de décision sur l'issue de la grossesse dans un délai acceptable.

Dans certains cas (autour de 4 %), le résultat du TGPNI peut être ininterprétable, c'est un échec du test. Les raisons pouvant conduire à une telle situation peuvent être regroupées en trois grandes catégories :

1) un problème préanalytique (prélèvement sanguin, transport, conservation de l'échantillon, volume insuffisant de l'échantillon);
2) une limitation analytique (à titre d'exemples : fraction fœtale d'ADN trop basse, échantillon prélevé trop tôt, grossesse multiple (trois fœtus et plus), obésité chez la mère, erreurs d'amplification ou de séquençage…);
3) un résultat indéterminé qui ne permet pas d'établir clairement un résultat positif ou négatif.

L'ALGORITHME DES DIFFÉRENTES ÉTAPES DU PROCESSUS DE DÉPISTAGE PRÉNATAL

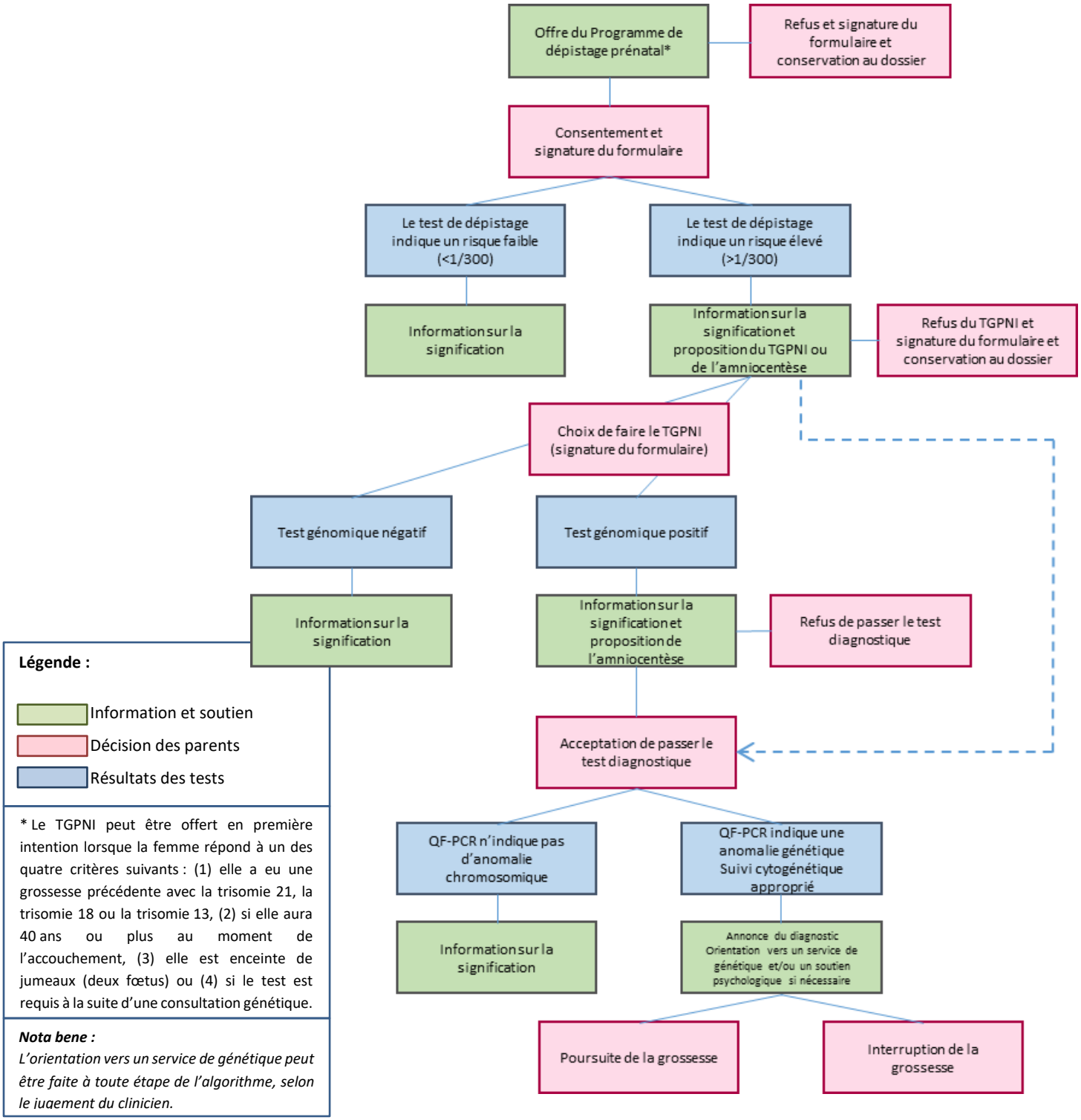


Figure 1 – Algorithme des différentes étapes du processus de dépistage prénatal (le test diagnostique et les résultats)

LA PERFORMANCE D'UN TEST DE DÉPISTAGE

Pour évaluer si un test de dépistage est efficace, il faut déterminer certaines valeurs de performance. À titre d'exemple, le tableau 5 présente l'information requise pour calculer la performance d'un test de dépistage prénatal de la trisomie 21.

Tableau 5 – Tableau 2 par 2 pour le calcul de la performance d'un test de dépistage de la trisomie 21

RÉSULTATS DU TEST DE DÉPISTAGE	FŒTUS AYANT LA TRISOMIE 21	FŒTUS N'AYANT PAS LA TRISOMIE 21	TOTAL
RISQUE ÉLEVÉ	a	b	a+b
RISQUE FAIBLE	c	d	c+d
TOTAL	a+c	b+d	a+b+c+d
a = résultat vrai positif : indique un risque élevé et le fœtus a la trisomie 21 b = résultat faux positif : indique un risque élevé, mais le fœtus n'a pas la trisomie 21 c = résultat faux négatif : indique un risque faible, mais le fœtus a la trisomie 21 d = résultat vrai négatif : indique un risque faible et le fœtus n'a pas la trisomie 21			

À partir des résultats du tableau 2 par 2, on peut calculer les valeurs de performance d'un test de dépistage prénatal de la trisomie 21. Ces valeurs de performance apparaissent au tableau 6.

Tableau 6 – Valeurs de performance d'un test de dépistage prénatal de la trisomie 21

VALEUR DE PERFORMANCE	DÉFINITION	CALCUL
Taux de détection (sensibilité)	Proportion des cas de trisomie où la grossesse est identifiée à risque élevé; définit la capacité du test de dépistage à détecter les cas de trisomie	a/(a+c)
Taux de faux négatifs (1- sensibilité)	Proportion des cas de trisomie où la grossesse est identifiée à risque faible	c/(a+c)
Taux de faux positifs (1- spécificité)	Proportion des cas qui n'ont pas la trisomie où la grossesse est identifiée à risque élevé	b/(b+d)
Valeur prédictive positive	Pour les grossesses qui ont un risque élevé au test de dépistage, proportion des grossesses qui ont un fœtus avec la trisomie	a/(a+b)
Valeur prédictive négative	Pour les grossesses qui ont un risque faible au test de dépistage, proportion des grossesses qui ont un fœtus n'ayant pas la trisomie	d/(c+d)

NOTE : un résultat faux positif peut être une source d'anxiété et peut impliquer un recours à l'amniocentèse qui comporte des risques de perte fœtale.

Le tableau 7 donne un exemple de calcul des valeurs de performance pour un test de dépistage biochimique intégré de la trisomie 21.

Avec un risque de trisomie 21 d'environ 1/800 dans la population générale, on trouve, parmi 100 000 **femmes enceintes** qui ont passé le test de dépistage biochimique intégré, 125 femmes qui ont un fœtus ayant la trisomie 21 et 99 875 femmes qui ont un fœtus n'ayant pas la trisomie 21.

Tableau 7 – Tableau 2 par 2 pour les résultats obtenus après le test de dépistage biochimique intégré

RÉSULTATS DU TEST DE DÉPISTAGE	FŒTUS AYANT LA TRISOMIE 21	FŒTUS N'AYANT PAS LA TRISOMIE 21	TOTAL
RISQUE ÉLEVÉ	106	2 996	3 102
RISQUE FAIBLE	19	96 879	96 898
TOTAL	125	99 875	100 000

Par le test de dépistage, on trouve que :

- Des 125 cas de trisomie 21 parmi les femmes ayant passé le test de dépistage, 106 ont été détectés par le test.

  → **Taux de détection = 106/125 = 85 %**

- Des 99 875 cas n'ayant pas la trisomie 21 parmi les femmes ayant passé le test de dépistage, 2 996 femmes ont reçu un résultat indiquant un risque élevé.

  → **Taux de faux positifs = 2 996/99 875 = 3 %**

- Parmi les 3 102 femmes qui ont un résultat de risque élevé, 106 femmes ont un fœtus qui a la trisomie 21.

  → **Valeur prédictive positive = 106/3 102 = 1/29 ou 3,4 %**

- Parmi les 96 898 femmes qui ont un résultat de risque faible, 96 879 femmes ont un fœtus qui n'a pas la trisomie 21.

  → **Valeur prédictive négative = 96 879/96 898 = 99,98 %**

LE TEST GÉNOMIQUE (TGPNI) EN DEUXIÈME INTENTION

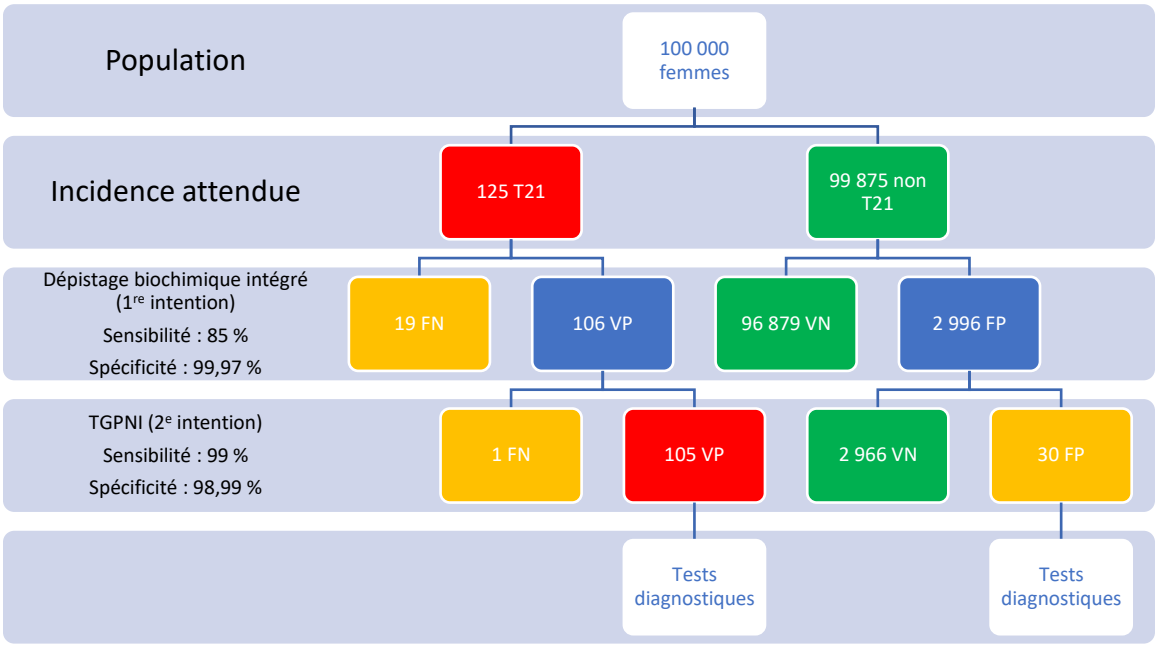


Figure 2 – Performance des tests de dépistage prénatal biochimique intégré et génomique de 2e intention pour la trisomie 21 chez une population de 100 000 femmes enceintes

VP : résultat vrai positif; VN : résultat vrai négatif
FP : résultat faux positif; FN : résultat faux négatif
Sensibilité (taux de détection) : 105 / 125 = 84 %
Spécificité : (96 879 + 2 966) / 99 875 = 99,9 %
Taux de faux positifs (1-spécificité) = 100 - 99,97 = 0,03 %
Valeur prédictive positive : 105 / (105 + 30) = 77,8 %
Valeur prédictive négative : (96 879 + 2 966) / (96 879 + 2 966 + 19 + 1) = 99,9 %
Avec le test génomique en deuxième intention, on détecte 1 cas de moins, mais le nombre de femmes qui devront passer des tests diagnostiques pourrait diminuer de 2 966 à 30. Comme les tests diagnostiques nécessitent une amniocentèse et que l'amniocentèse pourrait avoir un risque de perte fœtale entre 0,2 à 0,5 %, le TGPNI permettrait d'éviter jusqu'à 15 pertes fœtales.

Dans l'ensemble, avec le test biochimique intégré en première intention et le TGPNI en deuxième intention, le dépistage prénatal de la trisomie 21 aurait un taux de détection de 84 % et un taux de faux positifs de 0,03 %.

Le TGPNI peut être sujet à des résultats faux négatifs et à des résultats faux positifs. En plus des causes d'erreur propres à tout test de laboratoire, comme une erreur d'identification des spécimens, le TGPNI peut produire des résultats erronés (positifs ou négatifs) dont les causes

incluent un mosaïcisme chromosomique confiné au placenta, un jumeau évanescent du fœtus, une mosaïque maternelle ou fœtale, d'autres types d'anomalies chromosomiques plus rares chez la mère, une tumeur chez la mère ou une fraction fœtale trop basse.

Lorsque le TGPNI est offert à une femme sans facteur de risque de trisomie qui est enceinte de jumeaux, la performance du TGPNI (sensibilité et spécificité) demeure inchangée. Cependant, la faible prévalence de trisomie dans ce sous-groupe de femmes peut diminuer la valeur prédictive positive du test.

LA COMPARAISON DE LA PERFORMANCE ENTRE LES TESTS DE DÉPISTAGE

La figure 3 permet de comparer la performance de différentes stratégies de dépistage pour la trisomie 21. Vous remarquerez que l'utilisation d'un seul marqueur est associée à une plus faible performance. En utilisant uniquement la mesure de la clarté nucale au 1er trimestre, par exemple, le taux de détection est de 80 %, mais le taux de faux positifs est très élevé, soit 18 %. Combiner différents marqueurs permet d'augmenter le taux de détection et de réduire le taux de faux positifs.

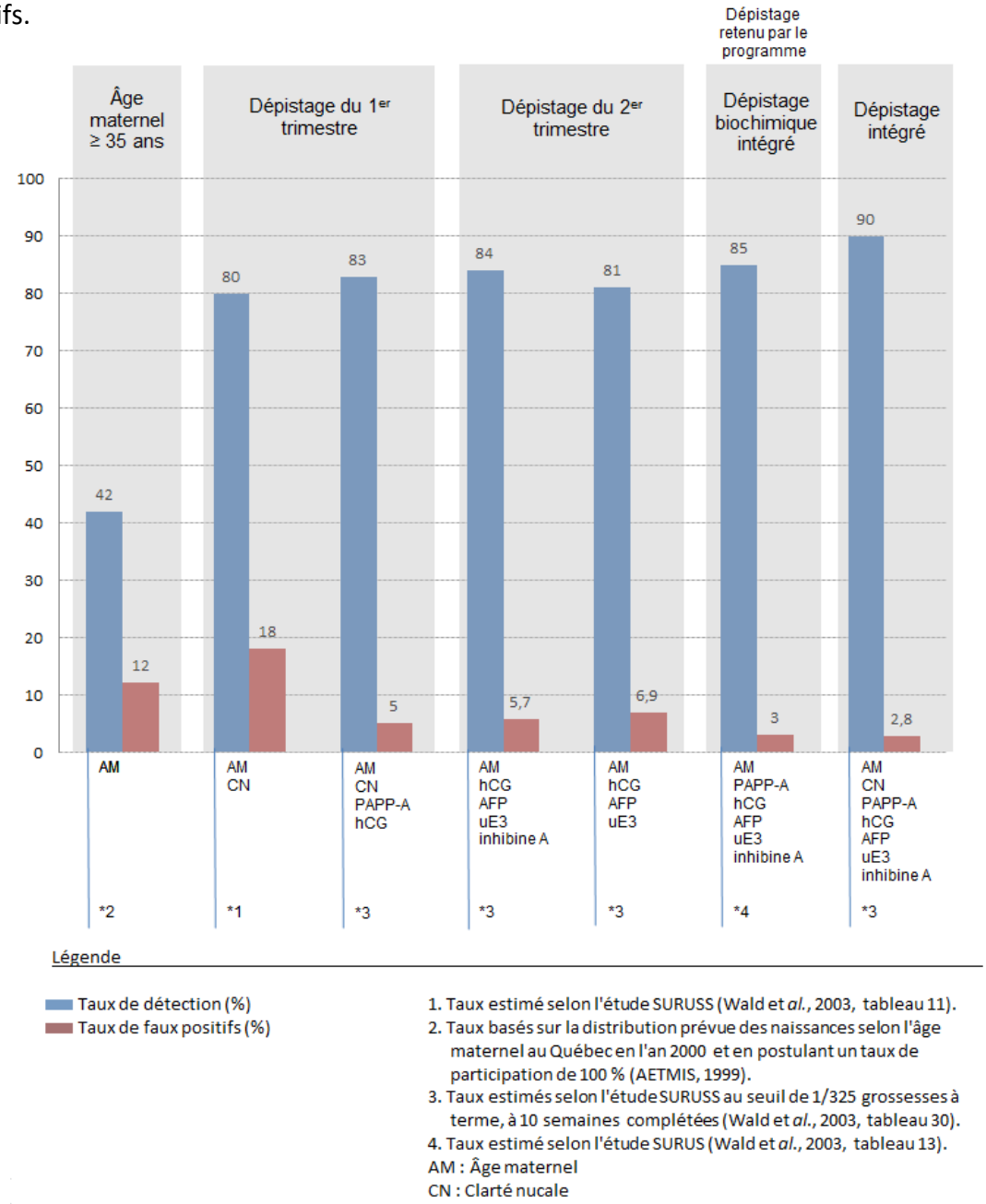


Figure 3 – Performance de différentes stratégies de dépistage pour la trisomie 21 tirées de diverses études

LE RISQUE ET LE SEUIL DE RISQUE

Pour illustrer les notions de risque et de seuil de risque, cette section prend l'exemple de la trisomie 21 et du dépistage à l'aide de marqueurs biochimiques.

LE RISQUE

Le risque est l'expression de la probabilité de porter un fœtus ayant la trisomie 21. Par exemple, lorsqu'il est exprimé sous la forme d'un ratio, un risque de 1/20 (5 %) signifie que la femme a 1 possibilité sur 20 que le fœtus ait la trisomie 21.

Toutes les femmes ont un risque *a priori* d'avoir un enfant avec la trisomie 21, c'est-à-dire le risque associé à l'âge maternel. La mesure des marqueurs biochimiques sert à préciser le risque individuel d'une femme enceinte et peut modifier la valeur du risque *a priori.* Par exemple, après le dosage des marqueurs biochimiques, une femme de 35 ans pourrait voir son risque individuel ramené au niveau de celui d'une femme de 20 ans; inversement, une femme de 20 ans pourrait voir son risque individuel s'élever au niveau de celui d'une femme de 40 ans. Cependant, lorsque le risque *a priori* de trisomie 21 est élevé, par exemple pour les femmes de 40 ans et plus, le dosage des marqueurs biochimiques a une moins grande influence sur le risque *a priori.*

Le calcul du risque se fait en multipliant le risque *a priori* d'avoir un fœtus avec la trisomie 21 par le risque associé à la mesure des marqueurs biochimiques au 1er et au 2e trimestres (avec ou sans clarté nucale). Ce calcul doit aussi tenir compte de certaines informations importantes (voir le tableau 9).

Le résultat du calcul du risque va donner soit un risque <1/300 (risque faible), soit un risque ≥1/300 (risque élevé). La valeur de 1/300 est le seuil de risque qui a été retenu par le Programme québécois de dépistage prénatal.

Tableau 8 – Facteurs qui ont une influence sur le calcul du risque de trisomie 21

FACTEUR	EFFET
Âge de la mère	Le risque *a priori* de trisomie 21 augmente plus la femme est âgée
Présence de certaines anomalies chromosomiques dans une grossesse antérieure	Augmente le risque *a priori* de trisomie 21
Âge gestationnel	Fait varier significativement la concentration de certains marqueurs (ex. : uE3)
Poids de la femme	Diminue la concentration des marqueurs plus le poids est élevé
Présence de diabète insulinodépendant (excluant le diabète gestationnel)	Présence conduit à une diminution de la concentration de certains marqueurs

Note importante

L'échographie est la méthode la plus fiable pour évaluer l'âge gestationnel. Elle est fortement conseillée pour le test de dépistage et doit être faite préférablement entre les 11e et 14e semaines. Lorsque l'échographie de datation ne peut pas être faite, l'âge gestationnel est établi à partir de la date de la dernière menstruation. Avec cette méthode, la performance du test de dépistage est amoindrie, comme l'indique le tableau 10.

Tableau 9 – Taux de faux positifs selon la méthode de datation de l'âge gestationnel utilisée dans un dépistage biochimique intégré, avec un taux de détection de 85 %

MÉTHODE DE DATATION	TAUX DE FAUX POSITIFS (%)
Échographie de datation	3,2
Date des dernières menstruations (DDM)	4,6

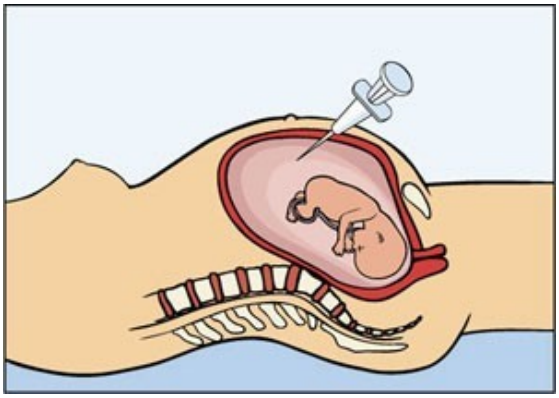
Source : WALD, N.J., ET AL. Étude SURUSS, 2003.

Note importante

Il est important de bien remplir le formulaire de consentement et de requête de laboratoire, ainsi que de rapporter les informations cliniques le plus justement possible. Une information manquante ou une erreur dans les informations cliniques rapportées peut faire une différence entre un risque faible et un risque élevé.

LE TEST DIAGNOSTIQUE (AMNIOCENTÈSE ET TEST MOLÉCULAIRE QF-PCR ET/OU CARYOTYPE FŒTALE)

L'AMNIOCENTÈSE



L'amniocentèse, pratiquée à partir de la 15e semaine de grossesse, consiste à prélever sous guidage échographique, à l'aide d'une fine aiguille introduite dans l'utérus de la femme enceinte, une petite quantité du liquide amniotique dans lequel le fœtus baigne. Les échantillons de liquide amniotique doivent être acheminés au laboratoire de cytogénétique/génétique moléculaire affilié dans les meilleurs délais.

Les complications majeures de l'amniocentèse se résument au risque de perte fœtale, qui est d'environ 1/500 (0,20 %). Ce risque peut varier selon l'expertise du médecin ou selon le centre où l'amniocentèse est effectuée.
Les complications mineures, plus fréquentes (de 2 à 5 %), comprennent une perte légère de liquide amniotique, des contractions utérines et des douleurs abdominales.

LE TEST MOLÉCULAIRE QF-PCR[12]

La technique moléculaire d'amplification en chaîne par polymérase fluorescente quantitative ou QF-PCR permet le diagnostic d'aneuploïdies courantes (trisomies 21, 18 et 13 et anomalies des chromosomes sexuels X et Y). La QF-PCR permet d'obtenir une réponse plus rapide (1 à 3 jours) que le caryotype parce qu'elle ne nécessite pas la culture de cellules du liquide amniotique. Néanmoins, une mise en culture est tout de même faite en parallèle pour procéder, au besoin, à l'analyse du caryotype ou à d'autres analyses qui pourraient être pertinentes.

Un résultat négatif au test moléculaire QF-PCR confirme que le fœtus n'est pas porteur des anomalies recherchées, mais il n'écarte pas la possibilité de la présence d'une autre anomalie chromosomique qui aurait pu être détectée par le caryotype. Ce risque résiduel estimé varie de 0,44 à 0,77 %, soit de 1 probabilité sur 227 à 1 probabilité sur 129 que le fœtus présente une anomalie chromosomique autre que celles pouvant être détectées par la QF-PCR. Par ailleurs, cette analyse ne permet pas de détecter les mosaïques si elles sont présentes dans moins de 20 à

12. Sylvie Langlois et al., « Use of a DNA Method, QF-PCR, in the Prenatal Diagnosis of Fetal Aneuploidies », *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada: JOGC = Journal d'obstetrique et Gynecologie Du Canada: JOGC* 33, nº 9 (septembre 2011): 955-60, https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)35022-8.

30 % des cellules. Les résultats normaux sont communiqués au médecin requérant par la poste, par télécopieur ou par courrier électronique.

Un résultat positif pour l'une des anomalies chromosomiques recherchées par la QF-PCR signifie que le fœtus est porteur de cette condition. Une analyse du caryotype est alors recommandée afin d'écarter la présence d'une translocation qui peut être héritée dans une forme équilibrée de l'un des parents. Un rapport officiel confirmant la présence d'une anomalie chromosomique est transmis au clinicien requérant, lequel reçoit ensuite un rapport officiel par courrier postal, par télécopieur ou par courrier électronique.

Un taux d'échec de la technique allant de 0,02 % à 0,25 % peut survenir en raison notamment d'une contamination de l'échantillon par des cellules maternelles.

LE CARYOTYPE FOETALE

Selon la nature des résultats de la QF-PCR, l'analyse du caryotype pourrait être nécessaire. Pour se faire, les cellules fœtales contenues dans le liquide amniotique sont cultivées et manipulées de façon à obtenir un caryotype, c'est-à-dire une carte complète des chromosomes.

Le caryotype fœtal sert à poser le diagnostic des trisomies 13, 18, 21 et d'autres anomalies chromosomiques.

Le caryotype est un test très fiable pour l'analyse des chromosomes (sensibilité et spécificité dépassant les 99 %). Les rares cas manqués sont dus à la contamination de l'échantillon par les cellules maternelles, lors de la ponction, ou à la présence d'un mosaïcisme faible.

Les résultats du caryotype fœtal sont habituellement disponibles à l'intérieur de trois semaines à partir du prélèvement du liquide amniotique, mais ils peuvent être disponibles plus rapidement. Les résultats normaux ou confirmant une anomalie chromosomique sont communiqués au clinicien requérant par courrier postal, par télécopieur ou par courrier électronique. Les résultats confirmant la présence d'une anomalie chromosomique sont communiqués par téléphone au médecin requérant, lequel reçoit ensuite un rapport officiel par courrier postal, par télécopieur ou par courrier électronique.

LA COMMUNICATION

L'APPROCHE DE COMMUNICATION NON DIRECTIVE

L'approche de communication non directive fait référence au fait que le professionnel, l'établissement de santé ou la société ne doit pas orienter les femmes enceintes ou les couples vers une option particulière, mais plutôt les aider à prendre la meilleure décision pour eux-mêmes et leur famille, d'après leur propre point de vue et leurs valeurs.

Comment mettre en pratique l'approche de communication non directive?

- En encourageant l'autonomie, c'est-à-dire en faisant en sorte que la femme enceinte ou le couple ait un rôle actif dans le processus de prise de décision.
- En transmettant les informations de manière non directive, c'est-à-dire en ne favorisant pas un choix par rapport à un autre.
- En s'assurant que ses propres valeurs et croyances, même si elles sont différentes de celles des femmes enceintes ou des couples, n'influencent pas la manière de transmettre l'information.

Le recours à une approche de communication non directive place les futurs parents au centre du processus de prise de décision. Écouter, ne pas précipiter les choses et montrer de l'empathie sont des éléments clés dans la communication entourant l'ensemble du processus de dépistage prénatal.

Exemples de questions ouvertes à poser :

Certaines questions ouvertes sont à privilégier, comme demander aux femmes enceintes ou aux couples ce que telle probabilité signifie pour eux ou comment ils se sentent par rapport à telle option.

L'AIDE À LA DÉCISION

L'offre de dépistage prénatal implique que les futurs parents auront à prendre des décisions. Pour certains d'entre eux, le choix de recourir ou non au dépistage peut être relativement simple à faire. Pour d'autres, ce choix peut être plus difficile.

L'information sur la valeur numérique du risque (ex. : risque de 1/1 000) joue un rôle important dans les décisions à prendre concernant le dépistage prénatal puisque les termes « risque faible » ou « risque élevé » présentés seuls peuvent avoir une interprétation directive. Il est donc nécessaire de prêter attention à la manière de présenter l'information sur la valeur numérique

du risque pour qu'elle soit bien comprise. Voici quelques suggestions pour y arriver :

- Les valeurs numériques du risque doivent être présentées de différentes manières (pourcentage, fréquence), ce qui permet de traiter de différentes façons l'information et d'en améliorer la compréhension. Par exemple, certains peuvent percevoir un risque de 1/1 000 comme élevé et être anxieux alors que la présentation de ce même risque en pourcentage (0,1 %) pourra être perçue comme un risque faible et rendre plus confiant.
- Indépendamment de la valeur numérique du risque utilisée, il est important de présenter celle-ci d'une manière objective en donnant ces deux perspectives. Pour la trisomie 21 par exemple, un risque de 1/400 signifie que le fœtus a une probabilité de 1 sur 400 (0,25 %) d'avoir la trisomie 21, mais qu'il a, inversement, 399 chances sur 400 (99,8 %) de ne pas avoir la trisomie 21.

Les informations transmises par le professionnel de la santé ne sont pas les seuls éléments qui entrent en jeu dans les décisions à prendre face au Programme québécois de dépistage prénatal. Les croyances, les valeurs et les expériences personnelles des futurs parents interviennent aussi

dans les décisions et doivent être prises en compte par le professionnel. Pour chaque femme enceinte ou chaque couple, le professionnel doit ainsi considérer, par exemple :

- l'expérience plus ou moins proche avec un enfant ayant une déficience intellectuelle;
- l'attitude envers l'interruption de grossesse;
- les valeurs spirituelles ou religieuses;
- l'histoire obstétricale ou médicale;
- les capacités individuelles pour faire face à la situation et les sources de soutien.

Si les futurs parents choisissent d'opter pour le test de dépistage, le professionnel devrait les amener à se préparer aux résultats du test par des questions comme celles-ci :

- Avez-vous pensé à ce que vous feriez si le test indiquait un risque élevé? (Il est important d'aborder ce sujet afin de susciter une réflexion, si cela n'est pas déjà fait.);
- Avez-vous pensé à comment vous alliez vous sentir si le résultat indiquait un risque faible? (Cela pourrait diminuer l'anxiété chez les parents.).

Les femmes enceintes ou les couples doivent se sentir soutenus et respectés dans leurs choix et ne doivent pas se sentir jugés, peu importe les décisions qu'ils vont prendre tout au long du processus. Par exemple :

- Si les futurs parents décident de poursuivre une grossesse dont l'enfant à naître a la trisomie 21, ils doivent obtenir l'aide nécessaire pour se préparer et s'organiser et pour trouver les ressources dont leur enfant aura besoin.
- Si les futurs parents décident d'interrompre la grossesse, la culpabilité, la honte ou les remords qu'ils peuvent parfois ressentir ne doivent pas être exacerbés.

Certaines femmes enceintes ou couples pourraient ressentir le besoin de rencontrer des parents d'enfants atteints de trisomie 21. D'autres aimeraient peut-être avoir des informations supplémentaires sur les conditions dépistées. Vous pouvez leur proposer de consulter diverses ressources, telles que :

- les services de génétique du Québec;
- la Maison Anne et Charles de Gaulle (Lanaudière);
- le Regroupement pour la Trisomie 21 (Montréal);
- l'Association de parents d'enfants trisomiques 21 (Lanaudière);
- l'Association du syndrome de Down de l'Estrie (Estrie);
- l'Association Emmanuel;
- la Société canadienne du syndrome de Down (surtout pour les personnes qui parlent anglais).

Voici des ressources spécifiques aux trisomies 18 et 13 :

- Support Organization for Trisomy 18, 13, and related disorders (SOFT). (L'information est en anglais et en espagnol)
- https://trisomy.org/
- https://www.merckmanuals.com/fr-ca/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-infantiles/anomalies-chromosomiques-et-g%C3%A9n%C3%A9tiques/trisomie-18
- https://www.merckmanuals.com/fr-ca/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-infantiles/anomalies-chromosomiques-et-g%C3%A9n%C3%A9tiques/trisomie-13

L'ANNONCE DU DIAGNOSTIC

Voici quelques consignes à suivre pour l'annonce du diagnostic :

- Ne **pas** faire connaître les résultats des tests en laissant un message sur le répondeur téléphonique des parents.
- Annoncer les résultats lorsque, idéalement, les deux parents sont présents sinon s'assurer que la femme enceinte est accompagnée.
- Choisir un endroit propice au calme pour annoncer les résultats. Le langage employé doit être simple et accessible.

- Éviter l'emploi de termes inappropriés (« mongole », « débile », « anormal »).
- Considérer que les futurs parents peuvent réagir de différentes manières à l'annonce du diagnostic. Certains peuvent :
  - nier le résultat (« ça ne se peut pas, c'est impossible »);
  - être abasourdis par le choc;
  - se sentir coupables.
- Choisir des phrases ou des questions ouvertes qui peuvent aider au moment de l'annonce du diagnostic :
  - Comment vous sentez-vous par rapport aux résultats?
  - J'imagine que vous ne vous attendiez pas à ce résultat et que cela peut être un choc pour vous (approche empathique, qui montre que vous essayez de comprendre la réalité du point de vue de la femme et du couple).
  - Il n'y a rien que vous ou votre conjoint avez fait durant la grossesse qui ait pu causer l'anomalie des chromosomes chez le bébé.
- Prévoir un interprète si le couple parle une langue étrangère.

L'INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE

Si les parents décident de mettre fin à la grossesse, ils pourraient vivre un deuil. Les réactions au deuil prénatal peuvent être intenses et peuvent se prolonger pendant des années. Diverses émotions peuvent être ressenties dans le processus de deuil, comme la colère, le déni, les sentiments de tristesse et de déprime ou la culpabilité.

Le professionnel doit être attentif à la réaction des parents et diriger ceux-ci, au besoin, vers des ressources appropriées.

LES ÉTUDES DE CAS

LA PARTICIPATION AU PROGRAMME QUÉBÉCOIS DE DÉPISTAGE PRÉNATAL

Dans la salle d'attente se trouvent trois couples et une femme enceinte qui ont rendez-vous avec vous. Faisons leur connaissance :

Sophie, qui est âgée de 26 ans, et son conjoint Nicolas, âgé de 27 ans, sont accompagnés de la jeune Lorie qui a déjà trois ans. Sophie en est donc à sa deuxième grossesse.

Carole, 41 ans, vit une première grossesse, désirée, réfléchie, assumée. Carole a choisi d'avoir un enfant avant « qu'il ne soit trop tard » comme elle s'amuse à le dire; il y a un géniteur qui ne sera ni un conjoint ni un père. Elle est accompagnée de sa sœur au rendez-vous.

Danielle, 33 ans, et Louis, 34 ans, attendent leur premier enfant. Le couple essaie d'avoir un enfant depuis quelques années. Danielle a fait une fausse couche l'année dernière, en début de grossesse. Cette fois-ci, elle est rendue à sa 14e semaine et elle a peur de perdre le bébé à nouveau.

Luisa et Carlos, un couple hispanophone, sont tous deux dans le milieu de la vingtaine et ont déjà deux enfants en bonne santé.

Vous les rencontrerez dans les minutes qui suivent. Pensez à l'approche que vous favoriserez pour aborder le Programme québécois de dépistage prénatal avec eux.

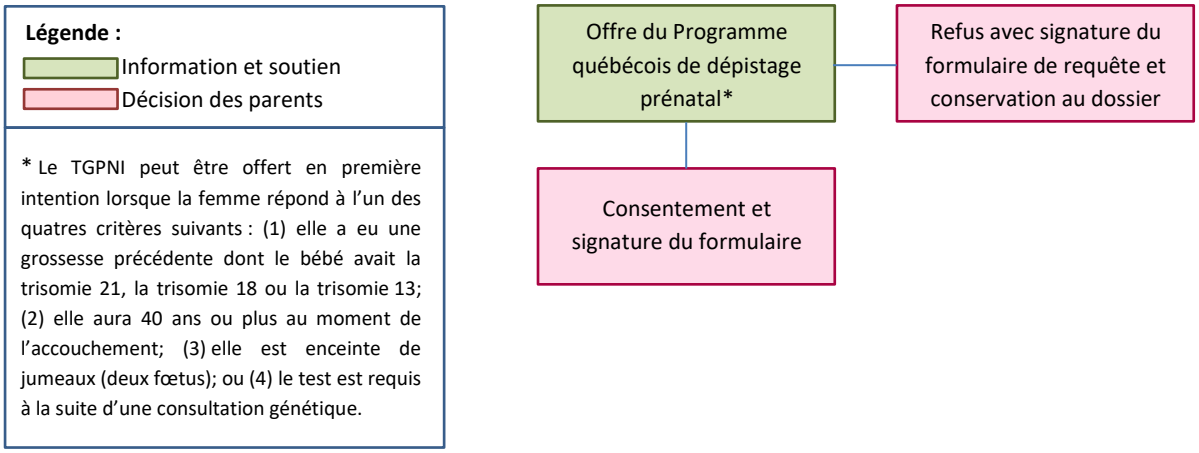


Figure 4 – Algorithme des différentes étapes du processus de dépistage prénatal, volet offre de dépistage

Rappel de ce que vous devez communiquer :

- l'information sur la participation libre au programme;
- l'information sur la vie d'une personne avec la trisomie 21 et les conséquences des autres anomalies chromosomiques ciblées par le programme;
- les informations liées aux méthodes de dépistage;
- l'explication des résultats possibles et des limites des tests de dépistage;
- la présentation de l'option de passer des tests diagnostiques (amniocentèse et QF-PCR et/ou caryotype).

La participation libre au Programme

Le Programme québécois de dépistage prénatal est offert à toutes les femmes enceintes. Le choix d'y participer ou non revient toutefois entièrement à la femme enceinte ou au couple. Cet aspect doit être communiqué au moment de l'offre et rappelé au cours du processus de dépistage prénatal.

Les maladies pouvant être dépistées

Le programme est offert pour le dépistage de la trisomie 21, mais d'autres anomalies peuvent aussi être révélées lors du dépistage ou lors de la confirmation diagnostique, comme des anomalies aux chromosomes 18 et 13, des anomalies de fermeture du tube neural ainsi que des aneuploïdies des chromosomes sexuels. D'autres anomalies chromosomiques plus rares pourront aussi être révélées au moment de l'analyse du caryotype fœtal.

La méthode de dépistage

Les informations qui suivent relativement à la méthode de dépistage devraient être transmises aux femmes ou aux couples à l'étape de l'offre de dépistage.

L'âge maternel

L'âge de la mère est un facteur de risque pour la trisomie 21 connu depuis longtemps. Le risque d'avoir un enfant qui présente la trisomie 21 augmente lentement jusqu'à l'âge maternel de 35 ans, après quoi il augmente plus rapidement.

Les marqueurs biochimiques

- *Le premier prélèvement sanguin*, effectué au 1er trimestre (10_{+0} - 13_{+6} semaines), est destiné à mesurer le marqueur biochimique PAPP-A.
- *Le deuxième prélèvement sanguin*, effectué au début du 2e trimestre (14_{+0}-16_{+6} semaines), sert à mesurer quatre marqueurs biochimiques, soit l'hCG totale, l'AFP, l'uE3 et l'inhibine A.

Lorsque la mesure de la clarté nucale au 1er trimestre est disponible, elle est également prise en compte dans le calcul du risque.

La mesure des marqueurs biochimiques dans le sang maternel a une influence sur le risque *a priori* (c.-à-d. le risque selon l'âge maternel). Elle vient préciser le risque individuel d'une femme enceinte et peut modifier la valeur du risque *a priori*; une femme peut être âgée de 35 ans et présenter après le test un risque comparable à celui d'une femme de 20 ans ou, encore, être âgée de 25 ans et présenter après le test un risque comparable à celui d'une femme de 40 ans.

Lorsque le risque *a priori* est élevé, par exemple pour les femmes de 40 ans au moment de l'accouchement, le dosage des marqueurs biochimiques a moins d'influence sur ce risque. Cela signifie qu'après le dosage des marqueurs, le risque individuel d'une femme de 40 ans peut diminuer légèrement, mais a peu de chance de se retrouver en dessous du seuil de risque établi de 1/300.

Les résultats du test de dépistage sont connus à l'intérieur de 7 jours après le deuxième prélèvement.

Les résultats possibles et les limites du test de dépistage

Le seuil de risque de 1/300 a été établi en fonction du risque de trisomie 21.

Si le risque est <1/300 (risque faible) :

Signification : le risque est jugé suffisamment faible pour ne pas offrir le test génomique (TGPNI) en deuxième intention.

Limites : même si la plupart des femmes qui ont une valeur de risque <1/300 ont un bébé qui n'a pas la trisomie, cela ne signifie pas qu'il n'y a pas de risque. À cause des limites inhérentes au test (résultat faux négatif), ce dernier ne permet pas de détecter tous les bébés qui présentent une trisomie, surtout lorsqu'il s'agit d'une trisomie 18.

Si le risque est ≥1/300 (risque élevé) :

Signification : le risque est jugé suffisamment élevé pour offrir le test génomique (TGPNI).

Limites : cela ne signifie pas nécessairement que le bébé va présenter une trisomie. La plupart des femmes qui ont un résultat de risque ≥1/300 ont un bébé qui n'a pas la trisomie (résultat faux positif). Le test génomique permet de réduire substantiellement le nombre de résultats faux positifs en évitant ainsi à un bon nombre de femmes d'avoir une amniocentèse et d'être exposées à des complications, dont un risque de perte fœtale.

Lorsque les marqueurs biochimiques ou échographiques montrent un risque de trisomie 18, cette information est transmise au médecin traitant avec le résultat du test.

Le test génomique pourrait aussi être proposé d'emblée si :

- la femme a eu dans une grossesse précédente un fœtus avec la trisomie 21, la trisomie 18 ou la trisomie 13;
- la femme sera âgée de 40 ans et plus au moment de l'accouchement;
- la femme est enceinte de jumeaux (deux fœtus);
- le test est requis à la suite d'une consultation génétique.

L'option du test diagnostique (amniocentèse et QF-PCR et/ou caryotype)

L'amniocentèse sert à prélever le liquide amniotique afin de procéder aux tests diagnostiques de confirmation, soit le test QF-PCR et/ou le caryotype. L'amniocentèse est offerte si le résultat du TGPNI indique la présence d'une trisomie 21, 18 ou 13. Elle est aussi offerte aux participantes dont le dépistage biochimique indique un risque élevé de trisomie et qui souhaitent passer directement à l'amniocentèse sans recourir au TGPNI en deuxième intention.

Les résultats du test diagnostique

Si la QF-PCR n'indique pas d'anomalie chromosomique :

- Signification : le fœtus n'a pas la trisomie 21 ni une autre anomalie chromosomique détectable par la QF-PCR (la validité de ce test s'approche de 100 %).
- Limites du test : la QF-PCR identifie les trisomies 21, 18 et 13 qui sont les trisomies les plus fréquentes; il reste donc un risque résiduel (entre 0,44 et 0,73 %) de présenter une autre anomalie chromosomique lorsque le résultat de la QF-PCR est négatif.
- Un résultat négatif à la QF-PCR n'appelle aucun autre test.

Si la QF-PCR indique une trisomie 21, 18 ou 13 :

- Signification : le fœtus a probablement la trisomie révélée par le test diagnostique.
- Le résultat de la QF-PCR suggérant une trisomie 21, 18 ou 13 doit être confirmé par caryotype afin de vérifier s'il s'agit d'une trisomie libre ou d'une translocation. Cette information est importante pour le conseil génétique en vue du suivi des prochaines grossesses du couple ou des grossesses d'autres membres de la famille.

Le caryotype ne donne pas d'information quant à l'importance de la déficience intellectuelle ni sur la présence ou non de malformations congénitales ou de problèmes de santé. Il ne peut pas détecter les mutations des gènes, les petites anomalies chromosomiques de structures et le mosaïcisme faible pour une anomalie chromosomique.

Les décisions à prendre si le fœtus présente une trisomie 21, 18 ou 13

Si le fœtus présente une trisomie il faudra prendre la décision de :

- Poursuivre la grossesse : aider les futurs parents à se préparer à la venue d'un enfant avec l'anomalie détectée.
- Interrompre la grossesse : discuter des différentes méthodes d'interruption de grossesse (avantages, désavantages) et du deuil prénatal.

L'information devrait être complétée par la remise du **dépliant officiel** du Programme québécois de dépistage prénatal. Aux femmes enceintes ou aux couples qui désirent poursuivre la grossesse, le médecin doit offrir les coordonnées d'une ressource appropriée (services de génétique, associations de parents) afin d'en savoir plus sur la vie avec un enfant qui a une trisomie 21.

Les implications possibles de la participation au programme de dépistage

La participation au programme de dépistage peut avoir des effets divers :

- Peut permettre de rassurer la femme ou le couple sur l'issue de la grossesse si, par exemple, le test de dépistage indique un risque faible.
- Peut permettre à la femme enceinte de se voir offrir une option (test diagnostique) si le résultat indique un risque élevé.
- Peut être une source d'anxiété. Par exemple, les résultats de risque élevé peuvent être anxiogènes relativement à l'idée de passer un test diagnostique qui comporte un risque de perte fœtale ou à la décision de poursuivre ou d'interrompre la grossesse si une anomalie grave est diagnostiquée.
- Participer au programme peut mettre en évidence la difficulté des parents à s'adapter à leur rôle parental si le résultat du test indique un risque faible, mais que le bébé a une trisomie (résultat faux négatif).

L'option de ne pas participer au programme de dépistage

L'option de ne pas participer au programme peut permettre aux femmes ou aux couples :

- D'éviter l'anxiété pouvant être reliée à la participation au dépistage.
- D'éviter un éventuel test invasif (amniocentèse) exposant à des complications dont un risque de perte fœtale.

Dans ce cas, il n'est toutefois pas possible pour la femme ou le couple d'obtenir une estimation plus précise du risque de trisomie 21 que celui estimé selon l'âge maternel.

APRÈS LA RENCONTRE

Sophie et Nicolas avaient déjà entendu parler du Programme québécois de dépistage prénatal. À la lumière des informations que vous leur avez données et tenant compte qu'ils ne ressentent aucune anxiété par rapport au test, ils ont tout de suite choisi de participer au programme.

Carole, d'après son âge, a un risque *a priori* de 1/85 de porter un fœtus ayant la trisomie 21 et de 1/50 de porter un enfant avec une anomalie chromosomique. Elle était consciente du risque relié à son âge, mais elle ne le savait pas aussi élevé. Vous lui avez parlé du programme de dépistage et de la possibilité d'avoir accès au test génomique (TGPNI). Elle vous a questionné abondamment sur le test génomique et sur l'amniocentèse. Elle a accepté l'option du TGPNI sans dépistage biochimique préalable.

Danielle et Louis voudraient recourir au dépistage, mais ils redoutent vraiment le risque associé à l'amniocentèse. Vous leur avez donc expliqué qu'il s'agit d'un processus qui se déroule en plusieurs étapes. Danielle pourrait passer le test de dépistage et, selon les résultats, elle pourra discuter à nouveau de la possibilité d'un test génomique et de l'amniocentèse. Puisque Danielle en est à sa 14e semaine de grossesse, vous lui avez expliqué qu'un seul prélèvement sanguin pourra être fait, au lieu de deux, et que cette situation réduit la précision des résultats.

Pour Danielle, Carole et Sophie, vous avez rempli le formulaire de consentement et de requête de laboratoire, que chacune a signé.

Pour Luisa et Carlos, l'interruption de grossesse n'est pas une option. Ils ont donc décidé de ne pas participer au programme de dépistage. Luisa a indiqué son refus sur le formulaire qu'elle signera et qui sera conservé à son dossier par son professionnel de la santé.

L'ANNONCE DES RÉSULTATS DU DÉPISTAGE

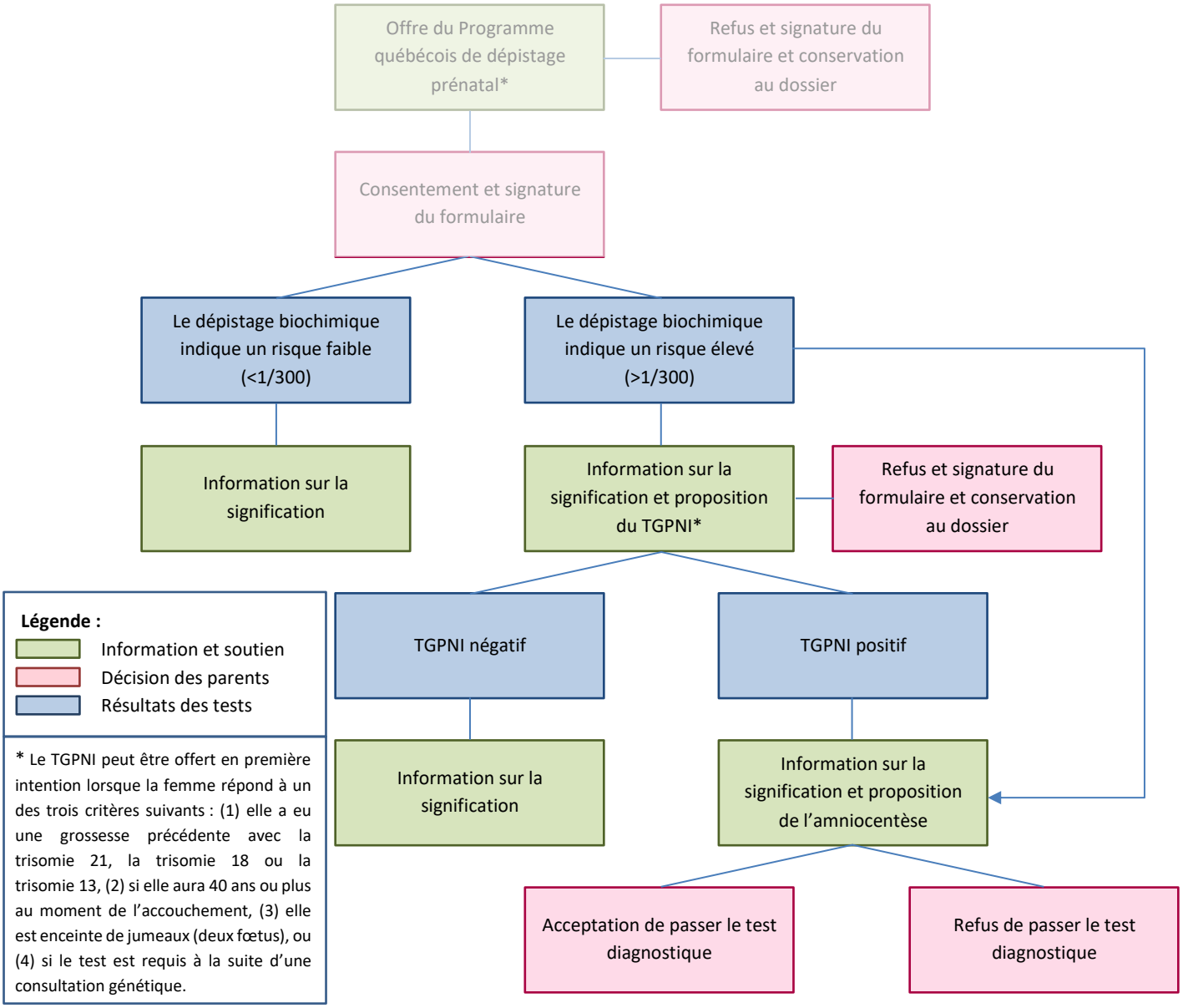


Figure 5 – Algorithme des différentes étapes du processus de dépistage prénatal (annonce du résultat et offre des étapes subséquentes, si nécessaire)

Rappel de ce que vous devez communiquer :

- l'explication d'un risque faible < 1/300;
- l'explication d'un risque élevé ≥ 1/300;
- l'offre du test génomique;
- l'explication du résultat du test génomique;
- l'offre du test diagnostique (amniocentèse).

L’annonce des résultats du test de dépistage à Sophie et Nicolas, à Carole et à Danielle et Louis

Vous expliquez à Sophie et Nicolas que le rapport des résultats indique un risque faible, soit de 1 sur 5 000. Ils sont rassurés. Vous soulignez que ce résultat s’applique à la probabilité d’avoir un enfant ayant la trisomie 21. Vous leur rappelez également les limites du test de dépistage. Sans vouloir les inquiéter, vous leur parlez du risque de résultat faux négatif ainsi que du risque, quoique faible (de 2 à 3 %), d’avoir un enfant avec un autre problème de santé à la naissance.

Comme vous l’aviez suggéré, Carole est encore accompagnée de sa sœur. Le TGPNI a démontré un risque élevé de fœtus avec une trisomie 21. Étant donné qu’elle s’attendait à un risque élevé, elle n’hésite pas à poursuivre avec l’amniocentèse. Elle se questionne toutefois sur la suite des choses, à savoir si elle garderait l’enfant s’il a la trisomie 21. Comme elle souhaite avoir plus d’informations, vous lui fournissez les noms de diverses ressources (voir la section L’aide à la décision) et vous lui suggérez de parler avec des parents d’enfants qui ont la trisomie 21 ou de consulter les services de génétique.

Décidément, Danielle et Louis devront faire face à leur peur du risque relié à l’amniocentèse. Le rapport des résultats indique un risque élevé, soit de 1/199. Le couple est sous le choc. Vous prenez le temps de discuter avec eux des limites du test, d’autant plus qu’un seul prélèvement sanguin a été fait puisque Danielle en était déjà à sa 14e semaine de grossesse lors de sa première visite. Vous leur expliquez la signification d’un résultat faux positif. Vous leur parlez du test génomique, de ses avantages et de la nécessité d’agir vite. Vous reprenez ensuite avec eux toutes les informations relatives à l’amniocentèse. Le couple est préoccupé par le risque de trisomie 21, mais il est aussi indécis sur l’option de l’amniocentèse à cause du risque associé de fausse couche. Deux jours plus tard, Danielle vous avise qu’elle souhaite passer le test génomique.

L'amniocentèse

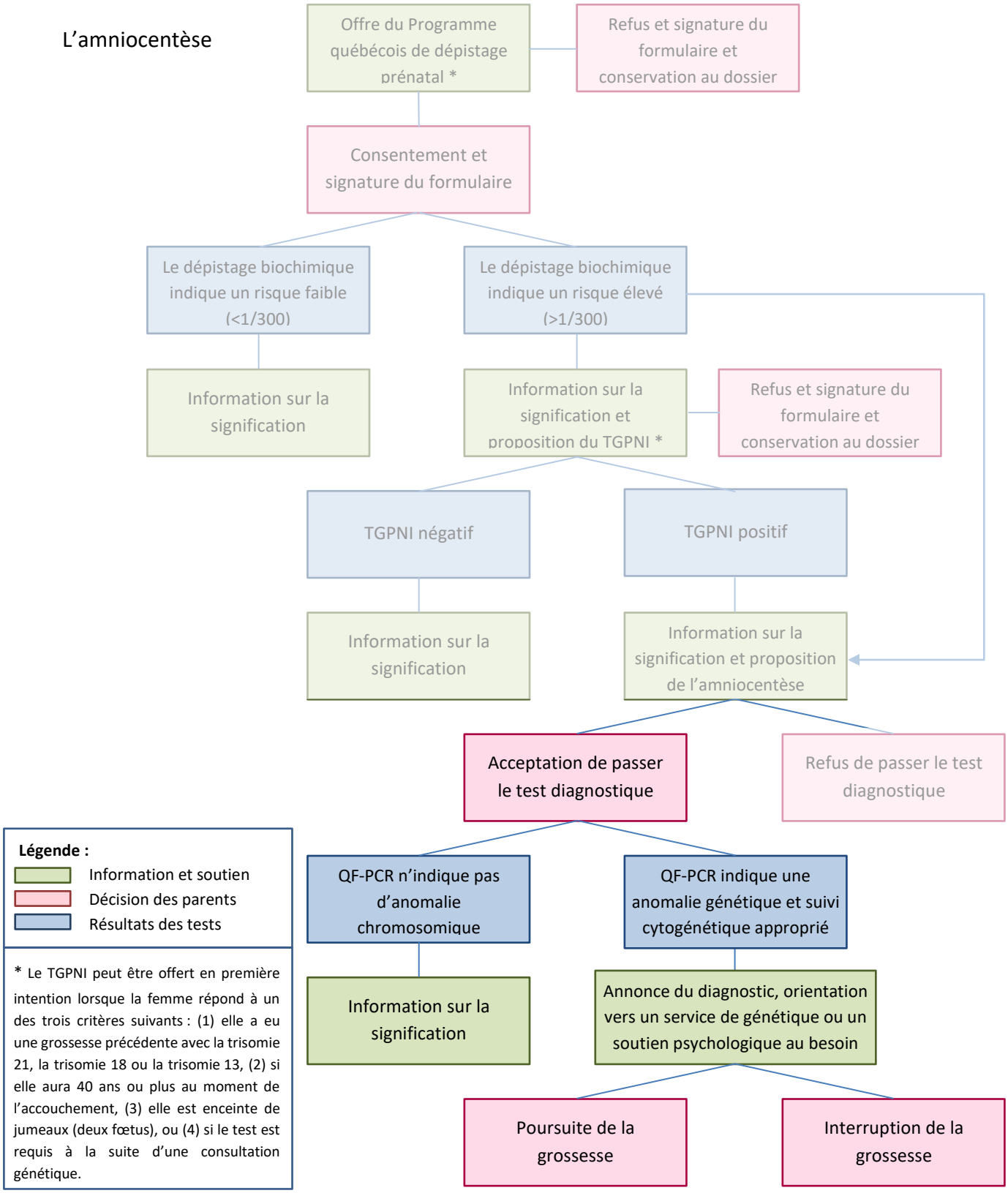


Figure 6 – Algorithme des différentes étapes du processus de dépistage prénatal (le test diagnostique et les résultats)

Rappel de ce que vous devez communiquer :

- les explications liées à l'annonce d'un diagnostic qui n'indique pas d'anomalie chromosomique;
- les explications liées à l'annonce d'un diagnostic de trisomie 21 ou d'une autre anomalie chromosomique.

Un diagnostic n'indiquant pas d'anomalie chromosomique

- Signification : le fœtus n'a pas la trisomie 21 ni une autre anomalie chromosomique détectable par la QF-PCR (la fiabilité des tests s'approche de 100 % dans le cas des anomalies recherchées).
- Limites du test : la QF-PCR rapporte seulement les trisomies 21, 18 et 13 et les anomalies des chromosomes sexuels.
- En conséquence, il est important d'informer la femme enceinte du risque d'avoir un enfant avec un problème de santé à la naissance (risque allant de 2 à 3 %). Il n'existe donc pas de test qui permet de détecter tous les types d'anomalies congénitales.

Un diagnostic de trisomie 21 ou d'une autre anomalie chromosomique

- Le résultat positif de la QF-PCR doit être confirmé par un caryotype.
- Annonce du diagnostic d'une anomalie chromosomique : expliquer ce qu'est l'anomalie diagnostiquée.
- Limites du test : le degré de la déficience intellectuelle et la gravité des malformations congénitales sont impossibles à prédire à partir du résultat de la QF-PCR ou du caryotype fœtal. Ces tests ne peuvent pas détecter les mutations des gènes, les petites anomalies chromosomiques de structures ni le mosaïcisme faible pour une anomalie chromosomique.

Options

- Poursuivre la grossesse : aider les futurs parents à se préparer à la venue d'un enfant avec une trisomie ou une autre anomalie des chromosomes.
- Interrompre la grossesse : discuter avec les futurs parents des différentes méthodes d'interruption de grossesse (avantages, inconvénients) et du possible deuil prénatal.
- Orienter les futurs parents vers un service de génétique.

L’annonce des résultats du test diagnostique à Carole

Carole, toujours accompagnée de sa sœur, entre dans un bureau un peu à l’écart. C’est là que vous lui annoncez les résultats de l’amniocentèse : son bébé a la trisomie 21. Bien que le diagnostic ne soit pas facile à recevoir, Carole s’était quand même préparée à ce résultat. Vous discutez avec elle des options qui lui sont offertes puis vous l’orientez vers un service de génétique.