

Dépistage prénatal de l'aneuploïdie fœtale

La présente directive clinique a été examinée et approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, ainsi que par le Conseil du Collège canadien des généticiens médicaux.

AUTEURS PRINCIPAUX

Anne M. Summers, MD, North York (Ont.)

Sylvie Langlois, MD, Vancouver (C.-B.)

Phil Wyatt, MD, PhD, Toronto (Ont.)

R. Douglas Wilson, MD, Philadelphie (PA)

MEMBRES DU COMITÉ DE LA SOGC SUR LA GÉNÉTIQUE

R. Douglas Wilson (président), MD, Philadelphie (PA)

Victoria Allen, MD, Halifax (N.-É.)

Claire Blight, inf. aut., Halifax (N.-É.)

Valérie Désilets, MD, Montréal (Québec)

Alain Gagnon, MD, Vancouver (C.-B.)

Jo-Ann Johnson, MD, Calgary (Alb.)

Sylvie Langlois, MD, Vancouver (C.-B.)

Anne M. Summers, MD, North York (Ont.)

Phil Wyatt, MD, PhD, Toronto (Ont.)

MEMBRES DU COMITÉ DU CCGM SUR LE DIAGNOSTIC PRÉNATAL

Sylvie Langlois (présidente), MD, Vancouver (C.-B.)

David Chitayat, MD, Toronto (Ont.)

Albert E. Chudley, MD, Winnipeg (Man.)

Sandra A. Farrell, MD, Mississauga (Ont.)

Michael T. Geraghty, MD, Ottawa (Ont.)

Chumei Li, MD, PhD, Toronto (Ont.)

Sarah M. Nikkel, MD, Ottawa (Ont.)

Andrea Shugar, MS, Toronto (Ont.)

Anne Summers, MD, Toronto (Ont.)

Frédérique Tihy, PhD, Montréal (Québec)

MEMBRES DU COMITÉ DE LA SOGC SUR L'IMAGERIE DIAGNOSTIQUE

Lucie Morin (présidente), MD, Montréal (Québec)

Michael Van den Hof (ancien président), MD, Halifax (N.-É.)

Stephen Bly, MD, Ottawa (Ont.)

Robert Gagnon, MD, London (Ont.)

Barbara Lewthwaite, inf. aut., Winnipeg (Man.)

Yvonne M. Cargill, MD, Ottawa (Ont.)

Kenneth Ian Lim, MD, Vancouver (C.-B.)

Annie Ouellet, MD, Sherbrooke (Québec)

Résumé

Objectif : Élaborer un document de consensus canadien énonçant des recommandations sur le dépistage maternel de l'aneuploïdie fœtale (p. ex. syndrome de Down et trisomie 18) pendant la grossesse.

Options : Le dépistage de l'aneuploïdie fœtale pendant la grossesse a débuté au milieu des années 1960; l'âge maternel était alors utilisé à titre de test de dépistage. De nouvelles percées, dans le domaine du dépistage à partir du sérum maternel et par échographie, nous permettent dorénavant d'offrir un test non effractif de dépistage à toutes les patientes enceintes, et ce, afin d'évaluer leur risque d'accoucher d'un fœtus présentant le syndrome de Down ou une trisomie 18 et de déterminer si la tenue de tests effractifs de diagnostic prénatal s'avère nécessaire. Le présent document examine les options disponibles en matière de dépistage non effractif et formule des recommandations à l'intention des patientes et des professionnels de la santé au Canada.

Issues : Offrir un dépistage non effractif du syndrome de Down ou de la trisomie 18 à toutes les femmes enceintes. Le diagnostic prénatal effractif serait limité aux femmes qui obtiennent, à la suite du dépistage non effractif, des résultats se situant au-delà d'un niveau de risque seuil préétabli ou aux femmes enceintes qui auront 40 ans au moment de l'accouchement et qui, à la suite du counseling, choisissent de passer directement à l'amniocentèse / au prélèvement des villosités choriales (PVC). Parmi les options de dépistage non effractif actuellement disponibles, on trouve l'âge maternel conjointement avec (1) un dépistage au cours du premier trimestre (DPT) (clarté nucale, marqueurs biochimiques sériques maternels); (2) un dépistage sérique au cours du deuxième trimestre; ou (3) un dépistage intégré en deux étapes, lequel comprend un dépistage sérique au cours du premier et du deuxième trimestres, avec ou sans clarté nucale (DPI, DPI sérique, contingent et séquentiel). Ces options sont examinées et des recommandations sont formulées.

Résultats : Une recherche a été menée dans MEDLINE afin d'en tirer les articles, publiés entre 1982 et 2006, portant sur le sujet. Des sondages sur la pratique ont été menés partout au Canada. Une ébauche de document de consensus a été rédigée et examinée par les membres du comité.

Valeurs : La qualité des résultats et la classification des recommandations ont été établies en fonction des discussions menées et du consensus atteint par les comités de la SOGC (génétique, imagerie diagnostique) et du CCGM (diagnostic prénatal).

Avantages, désavantages et coûts : La présente directive clinique a pour objectif de réduire le nombre des amniocentèses qui ne sont effectuées qu'en fonction du seul âge maternel. Cela a pour avantage de réduire le nombre des grossesses normales qui

Mots clés : Placenta previa, placenta accreta, management, prenatal diagnosis, ultrasound, Caesarean section, transvaginal sonography, low-lying placenta.

Les directives cliniques font état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de publication de celles-ci et peuvent faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'un mode de traitement exclusif à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

prennent fin en raison de complications attribuables aux interventions effractives. Tous les tests de dépistage comptent un taux intrinsèque de faux positif, ce qui peut provoquer une anxiété injustifiée. Une analyse coûts-avantages détaillée de la mise en œuvre de la présente directive clinique reste encore à effectuer, puisque cela nécessiterait des données de surveillance sanitaire et des ressources de recherche en santé qui ne sont pas disponibles à l'heure actuelle; néanmoins, ces facteurs se doivent d'être évalués par des initiatives provinciales et territoriales dans le cadre d'une approche prospective.

Recommandations

1. Toutes les Canadiennes enceintes, sans égard à l'âge, devraient se voir offrir, par l'intermédiaire d'un processus de consentement éclairé, un test de dépistage prénatal visant les aneuploïdies fœtales significatives sur le plan clinique les plus courantes, en plus d'une échographie au deuxième trimestre à des fins de datation, d'évaluation de la croissance et de dépistage des anomalies. (I-A)
2. Le dépistage en fonction de l'âge maternel constitue une norme minimale de faible qualité en matière de dépistage prénatal des aneuploïdies et devrait être abandonné à titre d'indication pour la mise en œuvre d'un dépistage effractif. L'amniocentèse / le prélèvement des villosités chorales (PVC) ne devrait pas être offert en l'absence de résultats issus d'un dépistage en fonction de marqueurs multiples, sauf en ce qui concerne les femmes de plus de 40 ans. Les patientes devraient faire l'objet de services de counseling en conséquence. (I-A)
3. En 2007, tout dépistage prénatal offert aux Canadiennes devrait permettre, au minimum, l'obtention d'un taux de détection de 75 % et d'un taux de faux positif d'au plus 5 %, en ce qui concerne le syndrome de Down. Le rendement d'un dépistage devrait être justifié par une vérification annuelle. (III-B)
4. La mesure de la clarté nucale du premier trimestre ne devrait être interprétée aux fins de l'évaluation du risque que lorsqu'elle a été effectuée par des échographistes disposant de la formation et de l'agrément nécessaires à l'offre de ce service, et seulement en présence d'un programme continu d'assurance de la qualité. (II-2A) Elle ne doit pas être offerte, à titre de dépistage, sans évaluation de marqueurs biochimiques, sauf dans le cas des grossesses multifœtales. (I-A)
5. Pour les femmes qui se soumettent à un dépistage au cours du premier trimestre (DPT), une mesure de la concentration sérique en alphafœtoprotéines (AFP) au cours du deuxième trimestre et/ou un examen échographique est recommandé aux fins du dépistage des anomalies de la moelle épinière par défaut de soudure (AMEDS). (II-1A)
6. Le dépistage au cours du premier trimestre (DPT), la première étape du dépistage intégré (avec ou sans clarté nucale), le dépistage contingent et le dépistage séquentiel sont effectués au cours d'une fenêtre précoce et relativement restreinte. L'orientation en temps opportun s'avère cruciale pour s'assurer que les patientes sont en mesure de se soumettre au type de dépistage qu'elles ont choisi. (II-1A)
7. Les anomalies ou les marqueurs faibles détectés dans le cadre de l'échographie menée entre la 18^e et la 20^e semaine de gestation peuvent être utilisés pour modifier le risque *a priori* d'aneuploïdie établi en fonction de l'âge ou d'un dépistage antérieur, pourvu que l'échographie en question soit menée au sein d'un centre établi effectuant des échographies de niveau tertiaire. En l'absence de marqueurs échographiques faibles et d'anomalies, un rapport de vraisemblance négatif de 0,5 devrait être utilisé. (II-2B) L'évaluation de l'os nasal fœtal au cours du premier trimestre demeure techniquement difficile et ne devrait pas être intégrée, à titre de mode de dépistage, avant d'avoir été localement établie comme un outil efficace d'évaluation du risque. (III-D)
8. Les fournisseurs de soins de santé devraient être au courant des modalités de dépistage qui sont disponibles dans leur province ou leur territoire. (III-B)
9. Les programmes de dépistage devraient être mis en œuvre au moyen de ressources qui permettent des services de laboratoire de diagnostic et de dépistage vérifiés, d'échographie, de counseling génétique, de sensibilisation des patientes et des fournisseurs de soins de santé, et d'évaluation diagnostique de grande qualité, ainsi qu'au moyen de ressources permettant l'administration, la vérification clinique annuelle et la gestion des données. De plus, la flexibilité et les fonds nécessaires à l'adaptation du programme aux nouvelles technologies et aux nouveaux protocoles se doivent d'être présents. (II-3B)
10. Les programmes de dépistage devraient respecter les besoins et la qualité de vie des personnes handicapées. Les services de counseling devraient être de nature non directive et devraient respecter le choix de la patiente d'accepter ou de refuser toute option ou tout dépistage offert, et ce, à n'importe quel moment au cours du processus. (III-I)
11. D'ici 2008, les programmes de dépistage devraient viser à offrir un dépistage qui, au minimum, assure aux femmes qui en sont au premier trimestre de la grossesse un taux de détection de 75 % et un taux de faux positif d'au plus 3 %, en ce qui concerne le syndrome de Down. (III-B)

J Obstet Gynaecol Can, vol. 29, n° 2, 2007, p. 162–179.

INTRODUCTION

Le dépistage des anomalies chromosomiques et des anomalies de la moelle épinière par défaut de soudure (AMEDS) fait partie des soins prénatals offerts à toutes les Canadiennes. Puisque les modes de dépistage des AMEDS n'ont pas évolué depuis le milieu des années 1970, nous n'en traiterons pas dans le cadre de la présente directive clinique. Au Canada, le dépistage des AMEDS nécessite l'exécution d'un dosage de l'alphafœtoprotéine (AFP) sérique au deuxième trimestre (16–20 semaines complètes) et/ou d'une échographie entre la 18^e et la 22^e semaine de gestation.

Le dépistage des anomalies chromosomiques fœtales, dont le syndrome de Down, a connu ses débuts avec l'arrivée de l'amniocentèse au milieu des années 1960. À cette époque, l'âge maternel constituait le critère de dépistage. Au Canada, le dépistage n'était offert qu'aux femmes qui allaient avoir 35 ans ou plus à la date prévue de l'accouchement. Il s'agissait, avait-on déterminé, du point de démarcation au-delà duquel le risque de causer la fin de la grossesse était moindre que la chance d'identifier une grossesse présentant une maladie chromosomique significative. La présente directive clinique se penche sur l'évolution du dépistage de l'aneuploïdie fœtale (soit du dépistage faisant appel à l'âge maternel jusqu'aux nombreuses options actuellement disponibles) et formule des recommandations en ce qui a trait aux normes minimales de dépistage prénatal qui devraient être assurées pour toutes les Canadiennes. La qualité des résultats et la classification des recommandations sont décrites au moyen des critères et des catégories établis par le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (Tableau 1).

Tableau 1 Critères d'évaluation des résultats et de classification des recommandations, fondés sur ceux du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs

Niveaux de résultats*	Catégories de recommandations†
I : Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.	A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-1 : Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.	B. On dispose de données acceptables pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-2 : Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.	C. Les données existantes sont contradictoires et ne permettent pas de formuler une recommandation pour ou contre l'usage de la mesure clinique de prévention; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.
II-3 : Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.	D. On dispose de données acceptables pour déconseiller la mesure clinique de prévention. E. On dispose de données suffisantes pour déconseiller la mesure clinique de prévention.
III : Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.	I. Les données sont insuffisantes (d'un point de vue quantitatif ou qualitatif) et ne permettent pas de formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.

*La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs.¹⁰⁸

† Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs.¹⁰⁸

QU'EST-CE QUE LE DÉPISTAGE?

Par dépistage, on entend le processus de sonder une population, au moyen d'un ou de plusieurs marqueurs et de seuils de coupure définis, en vue d'identifier les personnes qui, dans cette population, courent un risque accru de présenter une maladie particulière. Le dépistage s'applique à une population, alors que le diagnostic s'applique à un patient².

Le dépistage d'une maladie ne devrait être mis en œuvre que lorsque la maladie en question est considérée comme assez grave pour justifier une intervention. Le ou les marqueurs utilisés dans le cadre du dépistage doivent pouvoir identifier une proportion significative des personnes affectées, tout en ne donnant lieu qu'à un faible nombre d'identifications erronées de personnes non affectées. Il faut également disposer tant d'un test diagnostique hautement précis (afin de déterminer si la personne ayant obtenu des résultats positifs à la suite du dépistage présente réellement la maladie en question) que d'une intervention pouvant être offerte à toutes les personnes qui ont été identifiées comme étant affectées. Le dépistage, y compris le test et l'intervention qui s'ensuivent, se doit d'être abordable. Enfin, le dépistage doit s'avérer acceptable aux yeux de la population en faisant l'objet.

Le processus de dépistage ne devrait pas se limiter à un simple test, mais bien constituer un programme exhaustif. Ce programme doit comprendre l'offre de renseignements

compréhensibles (tant pour les patientes que pour les fournisseurs de soins de santé) afin d'assurer la prise d'une décision éclairée, un accès opportun au test de dépistage, un système de déclaration des résultats et d'orientation vers un test de suivi, ainsi qu'un accès à l'intervention. À chacune des étapes du processus de dépistage, les patientes doivent être en mesure de refuser l'intervention proposée. Un programme de dépistage doit régulièrement être soumis à un programme de vérification clinique, afin d'en évaluer le rendement local, et devrait avoir la flexibilité d'incorporer de nouvelles technologies.

À l'annexe A, vous trouverez un glossaire des termes couramment utilisés dans le cadre du dépistage.

CONCEPTS IMPORTANTS QUI SOUS-TENDENT LE DÉPISTAGE GÉNÉTIQUE PRÉNATAL

Le dépistage multimarqueur (DMM) fait appel à la combinaison de l'âge maternel et de deux tests biochimiques ou plus, avec ou sans examen échographique, afin de mener à l'obtention d'un résultat unique quant au risque de syndrome de Down, de trisomie 18 et d'AMEDS, lequel est par la suite utilisé pour la sélection des options de prise en charge clinique. Un dépistage s'avère positif lorsque le risque de présenter l'un ou plusieurs des troubles dépistés se situe au-delà d'un seuil de coupure désigné. Des services de counseling et d'autres options de dépistage sont offerts lorsqu'une patiente obtient des résultats positifs à la

suite d'un dépistage. Lorsque l'on traite du dépistage prénatal, on utilise les termes « taux de faux positif » (TFP), « taux de positif » (TP) et « taux de détection » (TD) (reportez-vous à l'annexe A). Au fur et à mesure de l'amélioration du rendement du dépistage, le TFP baisse et le TD augmente. Un seuil de coupure quant au risque pourrait être déterminé en fonction du TD souhaité, du TFP souhaité ou d'une combinaison des deux. Le seuil de coupure quant au risque s'exprime comme le risque ou la probabilité de la présence de l'état pathologique visé chez le fœtus à terme ou au deuxième trimestre. Le risque de présence dudit état pathologique au deuxième trimestre sera supérieur puisque 23 % des fœtus qui présentent le syndrome de Down font l'objet d'une fausse couche entre le deuxième trimestre et l'arrivée à terme.

« Multiples de la médiane » (MoM) constitue l'autre terme qui est couramment utilisé dans le cadre du dépistage multimarqueur. Chacun des résultats de marqueur, y compris les mesures biochimiques et de clarté nucale, peut être exprimé sous forme de MoM. La valeur absolue du marqueur dosé est divisée par la valeur médiane (propre à la gestation) du marqueur au sein du laboratoire procédant à l'analyse des résultats du dépistage, ce qui permet de comparer directement les résultats issus de différents laboratoires.

DÉPISTAGE DES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

Traditionnellement, au Canada, le recours à l'option du dépistage effractif a été recommandé lorsque le risque de connaître une grossesse présentant une anomalie chromosomique que courait une patiente était supérieur aux risques associés aux interventions effractives courantes (amniocentèse ou prélèvement des villosités choriales). De nouvelles percées dans le domaine du dépistage échographique et sérique maternel ont amélioré la capacité d'identifier les grossesses courant des risques accrus de syndrome de Down, de trisomie 18 et d'autres anomalies chromosomiques. Ainsi, nous sommes maintenant en mesure d'utiliser ces tests de dépistage pour identifier les grossesses qui courent un risque suffisamment élevé pour justifier le recours à un test diagnostique entraînant un risque de fausse couche.

Les pathologies chromosomiques les plus couramment associées à l'âge maternel avancé mettent en jeu la présence d'un chromosome additionnel (21, 18, 13 ou X). Seuls le syndrome de Down, la trisomie 18 et la trisomie 13 sont associés à des anomalies congénitales et à un handicap mental. Grâce au dépistage échographique et sérique maternel, les grossesses affectées par ces pathologies peuvent dorénavant être reconnues selon un degré de fiabilité significatif. La pratique ne faisant appel qu'à l'ancien seuil

de coupure, soit un âge maternel de 35 ans ou plus à la date probable d'accouchement (DPA), pour identifier les grossesses à risque devrait être abandonnée. Le calcul du risque associé à l'âge maternel devrait être modifié en y ajoutant des marqueurs non effractifs supplémentaires, soit des marqueurs sériques maternels et une évaluation échographique.

MODIFICATION DE LA NORME DE DILIGENCE : LE DÉPISTAGE EN FONCTION DU SEUL ÂGE MATERNEL EST LIMITÉ AUX FEMMES QUI AURONT 40 ANS OU PLUS À LA DATE PROBABLE D'ACCOUCHEMENT

La probabilité de concevoir un fœtus trisomique s'accroît avec l'âge. Le dépistage prénatal des anomalies chromosomiques débute par une discussion au sujet du risque associé à l'âge maternel d'avoir un enfant présentant des anomalies chromosomiques. Le plus simple des dépistages consiste à demander à la patiente de révéler son âge. Depuis les années 1970, les patientes qui ont 35 ans ou plus au moment de l'accouchement sont considérées comme ayant obtenu un résultat positif à la suite du dépistage et on leur offre une amniocentèse ou un prélèvement des villosités choriales (PVC), tandis que celles qui ont moins de 35 ans à ce moment sont considérées comme ayant obtenu un résultat négatif à la suite du dépistage et on ne leur offre aucune autre mesure de dépistage. En fonction de cette approche, si 15 % des femmes enceintes d'une population donnée ont ≥ 35 ans, près de 40 % des cas de syndrome de Down seront détectés, le tout étant accompagné d'un taux de faux positif de 15 %³. Le dépistage en fonction de l'âge maternel s'avère inférieur aux récentes approches de dépistage qui font appel à de multiples marqueurs biochimiques, avec ou sans évaluation échographique de la clarté nucale au cours du premier trimestre. Ces récentes stratégies permettent l'obtention d'un TFP grandement réduit et d'un TD considérablement amélioré lorsqu'elles sont mises en œuvre pour tous les groupes d'âge. Il a été suggéré que la stratégie de dépistage ne faisant appel qu'à l'âge maternel devrait être abandonnée⁴. L'argument en faveur de la poursuite du dépistage en fonction du seul âge maternel, c'est que l'analyse chromosomique par intervention effractive entraînera la détection d'autres aneuploïdies associées à l'âge maternel (p. ex. trisomie 13, 47,XXX et 47,XXY), ainsi que d'autres anomalies chromosomiques non associées à l'âge maternel. Cependant, la trisomie 13 survient considérablement moins souvent que le syndrome de Down et est habituellement associée à des anomalies multiples fréquemment détectées dans le cadre d'une échographie de dépistage effectuée entre la 18^e et la 22^e semaine^{5,6}. Les anomalies affectant les chromosomes sexuels (47,XXX; 47,XXY) ne sont pas visées par le

dépistage échographique ou sérique maternel; néanmoins, leur risque de survenue approche 1:200, et ce, seulement chez les femmes de plus de 44 ans⁷. En fonction de ces arguments, le dépistage ne faisant appel qu'à l'âge maternel devrait être abandonné, sauf en ce qui concerne les femmes de plus de 40 ans. Toutes les femmes enceintes, sans égard à l'âge, devraient se voir offrir un test de dépistage prénatal non effractiv visant la modification du risque en ce qui a trait au syndrome de Down et à la trisomie 18; de plus, elles ne devraient se voir offrir un dépistage effractiv que si le risque d'anomalie chromosomique se situe au-delà du seuil de coupure établi pour le test de dépistage en question. Les femmes de plus de 40 ans à la DPA devraient également, avant de prendre une décision quant au PVC / à l'amniocentèse, bénéficier de services de counseling sur le dépistage non effractiv visant à modifier le risque; elles devraient également être avisées de l'option ne prévoyant la tenue d'un test effractiv qu'en fonction de l'âge.

Recommandations

1. Toutes les Canadiennes enceintes, sans égard à l'âge, devraient se voir offrir, par l'intermédiaire d'un processus de consentement éclairé, un test de dépistage prénatal visant les aneuploïdies fœtales significatives sur le plan clinique les plus courantes, en plus d'une échographie au deuxième trimestre à des fins de datation, d'évaluation de la croissance et de dépistage des anomalies. (I-A)
2. Le dépistage en fonction de l'âge maternel constitue une norme minimale de faible qualité en matière de dépistage prénatal des aneuploïdies et devrait être abandonné à titre d'indication pour la mise en œuvre d'un dépistage effractiv. L'amniocentèse / le prélèvement des villosités chorales (PVC) ne devrait pas être offert en l'absence de résultats issus d'un dépistage en fonction de marqueurs multiples, sauf en ce qui concerne les femmes de plus de 40 ans. Les patientes devraient faire l'objet de services de counseling en conséquence. (I-A)

CHOIX D'UN DÉPISTAGE

Le test de dépistage le plus approprié en ce qui a trait au syndrome de Down devrait permettre l'obtention du TFP le plus faible et du TD le plus élevé. Le coût et la logistique devraient également être pris en considération. En général, les coûts associés au dépistage sont déterminés en fonction du coût par grossesse présentant un diagnostic de syndrome de Down. Cette façon d'estimer les coûts est le fruit du recours à diverses options de dépistage dans le cadre de plusieurs études⁸⁻¹². Le fait que les dépenses associées à l'analyse des échographies et des échantillons sériques varient grandement d'un territoire de compétence à l'autre constitue l'une des difficultés propres aux analyses de coûts.

De plus, bon nombre d'options de dépistage (dont l'échographie au deuxième trimestre) n'ont pas fait l'objet d'une estimation de coûts. Par conséquent, une comparaison exhaustive des coûts reste encore à faire.

Compte tenu des limites géographiques et des différences quant aux ressources, il est peu probable qu'un seul protocole de dépistage puisse être adopté ou mis en œuvre pour toutes les Canadiennes; néanmoins, les options de dépistage devraient toutes présenter des caractéristiques de rendement acceptables. Au minimum, en 2007, le dépistage devrait permettre, en ce qui concerne le syndrome de Down, l'obtention d'un TD de 75 % et d'un TFP d'au plus 5 %. D'ici 2008, les programmes de dépistage devraient viser à offrir, en ce qui concerne le syndrome de Down chez les femmes qui en sont au premier trimestre de la grossesse, un dépistage qui, au minimum, permet l'obtention d'un TD de 75 % et d'un TFP d'au plus 3 %. Le Tableau 2 offre des détails au sujet des options de dépistage actuellement disponibles et de leur rendement en matière de dépistage. Le Tableau 3, quant à lui, offre des détails sur la chronologie des résultats en ce qui concerne les options qui répondent aux normes minimales. Parmi ces options, on trouve le dépistage au cours du premier trimestre (DPT), le dépistage à quatre marqueurs au cours du deuxième trimestre, le dépistage prénatal sérique en deux étapes intégré au cours du premier et du deuxième trimestre, avec ou sans clarté nucale (DPI et DPI sérique). Le DPI peut être offert sous forme de dépistage pleinement intégré pour toutes les femmes ou de dépistage contingent ou séquentiel (explications détaillées ci-dessous). L'accès à des services de suivi devrait également être assuré. Enfin, les programmes de dépistage prénatal doivent mettre en balance la minimisation du TFP (ce qui minimise le nombre d'interventions effractivs requises et donc le nombre de grossesses normales prenant fin à la suite d'un PVC ou d'une amniocentèse) et la volonté de détecter le plus de cas possible, le plus tôt possible au cours de la gestation. Certaines études laissent entendre que les femmes préfèrent un taux de faux positif moindre¹⁵⁻¹⁷, tandis que d'autres prétendent que les femmes souhaitent obtenir un diagnostic précoce^{18,19}. Pour chacun des programmes, l'on devrait déterminer ce qui s'avère approprié en fonction du territoire de compétence.

Recommandation

3. En 2007, tout dépistage prénatal offert aux Canadiennes devrait permettre, au minimum, l'obtention d'un taux de détection de 75 % et d'un taux de faux positif d'au plus 5 %, en ce qui concerne le syndrome de Down. Le rendement d'un dépistage devrait être justifié par une vérification annuelle. (III-B)

Tableau 2 Options de dépistage actuellement disponibles et leur rendement*

Option de dépistage	Marqueurs	1 ^{er} / 2 ^e trimestre	Seuil de coupure quant au risque à terme	TD (%)	TFP (%)	RARP
Options qui répondent à la norme minimale						
DPT ^{8,13}	CN, β -hCG libre, PAPP-A, AM	1 ^{er}	1 sur 325	83	5,0	1:27
Dépistage à quatre marqueurs ¹⁴	AFP, uE3, β -hCG libre, inhibine-A, AM	2 ^e	1 sur 385	77	5,2	1:50
DPI ^{8,13}	CN, PAPP-A, AFP, uE3, β -hCG libre / hCG totale, inhibine-A, AM	1 ^{er} et 2 ^e	1 sur 200	87	1,9	1:10
DPI sans inhibine-A ⁸	CN, PAPP-A, AFP, uE3, hCG totale, AM	1 ^{er} et 2 ^e	1 sur 200	88	3,0	1:20
DPI sérique ^{8,13}	PAPP-A, AFP, uE3, f β -hCG libre / hCG totale, inhibine-A	1 ^{er} et 2 ^e	1 sur 200	85	4,4	1:26
Options qui ne répondent pas à la norme minimale						
Âge maternel ³	AM	1 ^{er} et 2 ^e	1 sur 385	44	16	1:218
Dépistage à trois marqueurs ³	AFP, uE3, hCG totale, AM	2 ^e	1 sur 385	71	7,2	1:59

TD : Taux de détection; TFP : Taux de faux positif; RARP : Risque d'être affecté en présence d'un résultat positif; DPT : Dépistage combiné au cours du premier trimestre; CN : Clarté nucale; AM : Âge maternel; DPI : Dépistage prénatal intégré.

*Au Canada, certains centres peuvent offrir une variante du DPI (dépistage séquentiel ou dépistage contingent) en fonction d'un ensemble de seuils de coupure qui répond, au minimum, à la norme minimale.

ANALYSE DES OPTIONS DE DÉPISTAGE

Dépistage au cours du premier trimestre : Clarté nucale (CN) conjointement avec des marqueurs biochimiques

La clarté nucale fait allusion à la couche sous-cutanée de liquide qui se situe derrière le cou et la partie inférieure du crâne du fœtus, laquelle peut être visualisée au moyen de l'échographie. En 1992, Nicolaïdes et coll. ont décrit une association entre une augmentation de la taille de la clarté nucale, telle qu'elle apparaît sur l'échographie effectuée entre la 11^e et la 14^e semaine de gestation, et une hausse du risque de syndrome de Down fœtal²⁰. Plusieurs études importantes ont indiqué que le dépistage de la CN permettait l'obtention d'un TD se situant entre 69 % et 75 % et d'un TFP de 5 %–8,1 %, en ce qui concerne le syndrome de Down^{8, 13, 21}. Qui plus est, ce marqueur est associé à d'autres anomalies chromosomiques numériques, ainsi qu'à d'autres anomalies fœtales (telles que des anomalies cardiaques, l'hernie diaphragmatique et un certain nombre de maladies déterminées par un seul gène, particulièrement celles qui sont associées à une diminution des mouvements fœtaux). Une CN se situant au-delà du 99^e percentile compte une sensibilité de 31 % et une spécificité de 98,7 %, en ce qui a trait aux anomalies cardiaques congénitales majeures, lorsque les chromosomes fœtaux sont normaux. Une anomalie cardiaque majeure sera constatée chez un fœtus présentant une CN au-delà du 95^e percentile sur 33 et chez un fœtus présentant une CN au-delà du 99^e percentile sur 16²². Le fait de constater une CN accrue entre la 11^e et la

14^e semaine de gestation, lorsque les structures chromosomiques fœtales sont normales, justifie l'offre d'un examen échographique détaillé entre la 18^e et la 20^e semaine, le tout étant accompagné d'une évaluation du cœur fœtal qui comprend (au minimum) une vue des quatre cavités cardiaques et une vue des voies d'éjection²³. Dans la plupart des centres, la mise en œuvre d'échocardiogrammes fœtaux s'avère recommandée.

Au même moment où la CN faisait l'objet d'études, deux marqueurs biochimiques sériques maternels du premier trimestre ont attiré l'attention, soit la protéine plasmatique placentaire A (PAPP-A) et la β -hCG libre. Dans le cas des grossesses présentant un syndrome de Down, la concentration de PAPP-A est moindre et la concentration de β -hCG libre est accrue^{24,25}. Lorsque l'on a fait appel à une combinaison du risque associé à l'âge maternel et des concentrations sériques maternelles de PAPP-A et de β -hCG libre, on a obtenu un TD de 61 % et un TFP de 5 % en ce qui concerne le syndrome de Down²⁶. Les marqueurs biochimiques du premier trimestre utilisés seuls ne se sont pas avérés aussi efficaces que le dépistage mené au cours du deuxième trimestre; cependant, le recours à une combinaison des deux marqueurs biochimiques du premier trimestre et de la CN a permis l'obtention d'une amélioration significative, par comparaison avec les dépistages à trois et à quatre marqueurs au cours du deuxième trimestre. Le dépistage au cours du premier

Tableau 3 Options de dépistage disponibles qui répondent à la norme minimale

Modes de dépistage qui répondent la norme minimale prévue par la directive clinique (TD de 75 % et TFP de 5 %)	Moment de l'obtention des résultats	La tenue d'une échographie au cours du deuxième trimestre est-elle toujours recommandée?
Dépistage au cours du premier trimestre	1 ^{er} trimestre	Oui
Dépistage à quatre marqueurs au cours du deuxième trimestre	2 ^e trimestre	Oui
Dépistages en deux étapes		
Contingent	Pour la plupart des patientes, les résultats sont disponibles au cours du premier trimestre; une faible proportion de patientes nécessitent une évaluation au cours du deuxième trimestre	Oui
Intégré	Un seul résultat au cours du 2 ^e trimestre	Oui
Intégré sérique	Un seul résultat au cours du 2 ^e trimestre	Oui
Séquentiel	Résultats au cours du 1 ^{er} et du 2 ^e trimestres pour la même patiente	Oui

TD : Taux de détection.

trimestre (DPT) en fonction de l'âge maternel, de la CN et des concentrations de PAPP-A et de β -hCG libre permet la détection de 83 % des cas de syndrome de Down, le tout s'accompagnant d'un TFP de 5 %, au moyen d'un seuil de coupure quant au risque à terme pour le syndrome de Down de 1:300. La recommandation de la directive clinique s'en trouve donc respectée⁸.

Parmi les limites du recours au DPT, on trouve la disponibilité et la reproductibilité de la CN, ainsi que la disponibilité du PVC à titre d'option de dépistage diagnostique pour les patientes obtenant un résultat positif à la suite du dépistage. Des lignes directrices visant la mesure de la CN afin d'en maximiser la reproductibilité et la précision ont été élaborées par la *Fetal Medicine Foundation* (FMF), du Royaume-Uni²⁷. Selon les recommandations du groupe d'étude du *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (R.-U.) sur l'évaluation du syndrome de Down au cours du premier trimestre, la CN ne devrait être mise en œuvre que dans les centres qui disposent d'échographistes adéquatement formés utilisant des appareils de grande qualité et les résultats devraient régulièrement faire l'objet d'une vérification menée par une agence externe²⁸. Afin d'assurer la normalisation et le maintien de la qualité, le recours à la CN en milieu clinique nécessite la mise sur pied d'un programme de contrôle de la qualité et de maintien des compétences par l'intermédiaire d'une vérification continue des mesures de CN (J. Johnson, M. Van den Hof, oral communication, June 2006).

Enfin, lorsque les services locaux d'échographie ne sont pas en mesure de fournir un dépistage exhaustif des anomalies du tube neural, les patientes se soumettant à un dépistage de

l'aneuploïdie au cours du premier trimestre devraient se voir offrir une mesure de la concentration en alphafœtoprotéines sériques maternelles (MSAFP) au cours du deuxième trimestre, et ce, afin de procéder au dépistage des anomalies de la moelle épinière par défaut de soudure.

Recommandations

4. La mesure de la clarté nucale du premier trimestre ne devrait être interprétée aux fins de l'évaluation du risque que lorsqu'elle a été effectuée par des échographistes disposant de la formation et de l'agrément nécessaires à l'offre de ce service, et seulement en présence d'un programme continu d'assurance de la qualité. (II-2A) Elle ne doit pas être offerte, à titre de dépistage, sans évaluation de marqueurs biochimiques, sauf dans le cas des grossesses multifœtales. (I-A)
5. Pour les femmes qui se soumettent à un dépistage au cours du premier trimestre (DPT), une mesure de la concentration sérique en alphafœtoprotéines (AFP) au cours du deuxième trimestre et/ou un examen échographique est recommandé aux fins du dépistage des anomalies de la moelle épinière par défaut de soudure (AMEDS). (II-1A)

Dépistage au cours du deuxième trimestre

Dans les années 1970, l'alphafœtoprotéine a été identifiée comme un marqueur du deuxième trimestre, en ce qui concerne les anomalies de la moelle épinière par défaut de soudure. Bien que les MSAFP continuent d'être utilisées à cette fin dans le cadre du dépistage multimarqueur, elles s'avèrent également efficaces dans le cadre du dépistage d'autres anomalies fœtales par défaut de soudure, telles que le gastroschisis et l'omphalocèle.

En 1983, une faible concentration en MSAFP a été constatée chez une patiente dont le nouveau-né présentait une trisomie 18. D'autres études ont indiqué que de faibles concentrations de ce marqueur étaient également constatées dans le cas du syndrome de Down²⁹; ainsi, pendant quelques années, les MSAFP (conjointement avec l'âge maternel) ont été utilisées en tant que marqueur du syndrome de Down. En 1988, Wald et coll. ont démontré que la combinaison de l'âge maternel et des MSAFP à deux autres marqueurs sériques maternels, soit l'estriol non conjugué (MSuE3) et la gonadotrophine chorionique humaine (MShCG) mesurés entre la 15^e et la 20^e semaine de gestation, entraînerait la détection de 65 % des fœtus présentant le syndrome de Down (le tout étant accompagné d'un TFP de 5 %)³⁰. Ces prédictions ont été confirmées dans le cadre de plusieurs études subséquentes^{3,31}. Le dépistage à trois marqueurs est disponible au Canada depuis 1991. Lorsque l'on a recours à un seuil de coupure quant au risque à terme de 1:385, le dépistage à trois marqueurs détecte 72 % des fœtus présentant le syndrome de Down (le tout étant accompagné d'un TFP de 7 %)³. Le dépistage à trois marqueurs permet également la détection des AMEDS, d'autres anomalies fœtales par défaut de soudure (p. ex. gastroschisis, omphalocèle), de la dysfonction placentaire, du syndrome de Smith-Lemli-Opitz et de la trisomie 18. Le dépistage à trois marqueurs ne répond pas à la recommandation de la directive clinique. Cependant, l'IDA (inhibine dimérique A) constitue un quatrième marqueur potentiel pouvant être ajouté au cours du deuxième trimestre, ce qui permet l'exécution d'un dépistage à quatre marqueurs. Bien qu'il s'agisse d'un marqueur relativement faible lorsqu'il est utilisé seul, l'IDA permettra d'accroître le TD du syndrome de Down de 10 %^{32,30}. Le seuil de coupure quant au risque peut être modifié pour entraîner une baisse partielle du TFP tout en accroissant le TD d'un peu moins de 10 %. En présence d'un seuil de coupure quant au risque de 1:230 à terme, le TD se situe entre 75 % et 80 %, et le TFP passe à entre 3 % et 5 %, ce qui répond à la norme minimale établie par la présente directive clinique^{8,13}.

OPTIONS COMBINÉES (PREMIER ET DEUXIÈME TRIMESTRES)

Dépistage prénatal intégré

Afin d'améliorer encore plus le rendement, les tests de dépistage du premier et du deuxième trimestres ont été combinés au sein d'un processus connu sous le nom de dépistage prénatal intégré (DPI). Wald et coll. ont prédit que l'intégration des tests de dépistage du premier et du deuxième trimestres entraînerait l'obtention d'un TD de 83 % en ce qui concerne le syndrome de Down, le tout étant

accompagné d'un TFP de 2,1 % selon un seuil de coupure quant au risque à terme de 1:200. Le DPI était fondé sur l'utilisation de la PAPP-A et de la CN (au cours du premier trimestre) et du dépistage à quatre marqueurs (au cours du deuxième trimestre), les résultats étant divulgués une fois tous les tests effectués³⁴. Cette approche s'est avérée controversée; l'éditorial qui l'accompagnait laissant même entendre que les femmes avaient le droit de connaître leurs résultats de façon anticipée et que le fait de ne pas divulguer les résultats obtenus au premier trimestre constituait un manquement à l'éthique³⁵. Cependant, lorsque le DPI comprend un dépistage à quatre marqueurs au cours du deuxième trimestre, des études ont obtenu un taux de détection se situant entre 85 % et 87 % et un TFP se situant entre 0,8 % et 1,5 %^{8,13}. Lorsque l'IDA est exclue du DPI, le TFP passe à ~2,5 % au moment où les marqueurs du premier trimestre sont mesurés (à 12 semaines). Le dépistage entièrement intégré répond à la norme minimale de la directive clinique. L'obtention d'un TFP moindre et la diminution du nombre d'interventions diagnostiques effractives requises constituent les avantages du DPI, par comparaison avec le DPT.

Le moment optimal pour la mesure de la PAPP-A se situe entre la 9^e et la 10^e semaine de gestation; le rendement du dépistage de la PAPP-A connaît en effet une baisse entre la 10^e et la 13^e semaine de gestation. La proportion de grossesses dans le cadre desquelles une mesure satisfaisante de la CN peut être obtenue atteint son maximum entre la 11^e et la 13^e semaine de gestation. Les mesures du premier trimestre sont habituellement effectuées entre la 11^e et la 14^e semaine de gestation, et ce, en guise de compromis en vue d'optimiser les mesures de la CN et de la PAPP-A⁸. Le DPI procède également au dépistage des anomalies de la moelle épinière par défaut de soudure et de la trisomie 18.

Dépistage prénatal intégré sérique

Lorsque le dépistage par CN n'est pas disponible, le DPI peut tout de même être offert en faisant appel à des tests PAPP-A au cours du premier trimestre et au dépistage à trois ou à quatre marqueurs au cours du deuxième trimestre. Cette approche compte un TD de 83 % et un TFP de 4 %⁸. D'un autre côté, des tests PAPP-A et β -hCG libre peuvent être offerts au cours du premier trimestre, et être suivis de mesures de l'AFP et de l'uE3 au cours du deuxième trimestre; le rendement de cette approche est pratiquement identique à celui de l'approche précédente. Le TFP est de 4,2 % lorsque la PAPP-A est mesurée une fois la 10^e semaine de gestation terminée; il double (8,5 %) lorsqu'elle est mesurée une fois la 13^e semaine de gestation terminée⁸. Dans le cadre de l'essai *First- and Second-Trimester Evaluation of Risk* (FASTER), le DPI sérique a permis l'obtention d'un TFP de 4,4 % et d'un TD de 85 %¹³. Le DPI sérique

constitue une option pratique pour les régions du Canada où l'accès au dépistage par CN est limité ou encore inexistant.

Puisque l'analyse sérique dépend largement du moment auquel elle est effectuée, il est très important d'obtenir une datation précise de la grossesse. Le recours à la datation par échographie devrait être envisagé lorsque la datation en fonction des dernières règles ou de la date de conception n'est pas fiable.

Recommandation

6. Le dépistage au cours du premier trimestre (DPT), la première étape du dépistage intégré (avec ou sans clarté nucale), le dépistage contingent et le dépistage séquentiel sont effectués au cours d'une fenêtre précoce et relativement restreinte. L'orientation en temps opportun s'avère cruciale pour s'assurer que les patientes sont en mesure de se soumettre au type de dépistage qu'elles ont choisi. (II-1A)

Dépistage contingent

Le concept de dépistage contingent a été suggéré par Wright et coll.³⁶ à titre de solution de rechange au DPI. Dans le cadre du dépistage contingent, la plupart des femmes reçoivent leurs résultats à la suite du DPT. Les femmes qui courent un risque élevé (par exemple, risque $>1/50$) se voient offrir un dépistage effractif, tandis que les femmes qui courent un faible risque (par exemple, risque $<1/1\ 000$) ne nécessitent aucun autre dépistage. Une proportion de femmes dont le risque se situe entre deux seuils de coupure (p. ex. $1/50$ et $1/1000$) seront soumises à un dépistage au cours du deuxième trimestre et recevront des résultats combinés. Benn et coll. se sont penchés sur le rendement attendu de la stratégie de dépistage contingent, au moyen de modélisations en fonction de différents seuils de coupure quant au risque et de différentes distributions de l'âge maternel au R.-U. et aux É.-U. Le rendement du dépistage contingent s'est avéré comparable à celui du DPI, lorsque la hCG totale / β -hCG libre a été mesurée tant au cours du premier que du deuxième trimestre³⁷. Il est possible de sélectionner des seuils de coupure quant au risque qui permettent l'obtention d'un rendement semblable à celui du DPI, ce qui permet de répondre à la recommandation de la directive clinique, tout en permettant la détection d'une fraction importante des grossesses anormales avant la fin du premier trimestre^{38,39}. Cependant, dans le cadre du dépistage contingent, une proportion de femmes sont identifiées comme courant un risque intermédiaire et se voient soumises à un dépistage sérique au cours du deuxième trimestre en vue d'obtenir une modification de leur risque. Ce résultat est susceptible d'accentuer l'anxiété que vivent ces femmes; elles pourraient donc souhaiter se

soumettre immédiatement à un dépistage effractif, ce qui entraînerait une hausse du TFP^{39,40}.

DÉPISTAGE SÉQUENTIEL

Le dépistage séquentiel sélectionne les femmes devant se soumettre à un dépistage au cours du deuxième trimestre en fonction des résultats du dépistage auquel elles se sont soumises au cours du premier trimestre. Les femmes qui obtiennent des résultats positifs à la suite du DPT se voient offrir un dépistage effractif, tandis que celles qui obtiennent des résultats négatifs se voient offrir un dépistage sérique supplémentaire au cours du deuxième trimestre. Le retrait des cas affectés ayant obtenu des résultats positifs à la suite du dépistage mené au cours du premier trimestre entraînera la baisse de la prévalence du syndrome de Down au deuxième trimestre, ce qui, par conséquent, entraînera la baisse de la valeur prédictive positive (VPP) du dépistage sérique au cours du deuxième trimestre^{41,42}. Il s'ensuit que le seuil de coupure global est modifié pour tenir compte de cet effet. En présence de seuils de coupure appropriés, il a été démontré que le dépistage séquentiel présentait un rendement équivalant à ceux des dépistages entièrement intégré et contingent, et qu'il répondait à la recommandation de la directive clinique^{33,39}.

Le dépistage séquentiel qui n'intègre pas les résultats obtenus dans le cadre du dépistage au cours du premier trimestre à l'analyse du risque du deuxième trimestre est associé à un TFP considérablement accru^{8,9}. Compte tenu de ce TFP élevé, le dépistage séquentiel ne devrait être offert que si le risque au deuxième trimestre tient compte des résultats obtenus au cours du premier trimestre.

Dépistage selon des mesures répétées

En ce qui concerne le dépistage du syndrome de Down, les marqueurs ont été choisis en fonction du degré selon lequel ils sont en mesure de fournir des renseignements indépendants quant à l'estimation du risque. En 2005, Wright et Bradbury ont décrit un modèle mathématique illustrant la valeur potentielle du dépistage du syndrome de Down au moyen de mesures répétées grandement corrélées de marqueurs sériques, certains desquels peuvent présenter, lorsque utilisés individuellement, un faible pouvoir de discrimination⁴³. Ils ont postulé que, en faisant appel à la mesure de la CN au cours du premier trimestre et à des mesures répétées de l'uE3 et de la PAPP-A au cours des premier et deuxième trimestres, 85 % des cas de syndrome de Down pouvaient être détectés tout en n'occasionnant (de manière encourageante) qu'un faible TFP (0,3 %), ce qui constitue une amélioration substantielle par comparaison avec le DPI. Une étude cas-témoins récente menée au sein d'une population canadienne a fourni des preuves à l'appui de ce modèle mathématique⁴⁴. Plus récemment, Wald

et coll. ont démontré que le rendement du dépistage intégré se trouvait amélioré lorsque l'on utilisait, aux fins de l'évaluation du risque, les ratios des niveaux des mêmes marqueurs sériques mesurés tant au premier qu'au deuxième trimestre⁴⁵. Bien que d'autres études s'avèrent requises, à ce jour, les rapports laissent entendre que le dépistage intégré au moyen de mesures répétées présente le potentiel d'entraîner une baisse significative du TFP.

POTENTIEL QUE PRÉSENTENT LES OPTIONS DE DÉPISTAGE EN CE QUI A TRAIT À LA DÉTECTION DES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES AUTRES QUE LE SYNDROME DE DOWN ET D'AUTRES PATHOLOGIES GÉNÉTIQUES

Dans le cas des grossesses présentant une trisomie 18, la concentration en PAPP-A est en baisse et la CN est accrue, au cours du premier trimestre, et les taux sériques d'AFP, d'uE3, de hCG et d'inhibine-A sont considérablement réduits, au cours du deuxième trimestre⁴⁶⁻⁴⁹. Bon nombre de centres procèdent maintenant de façon systématique au dépistage de la trisomie 18 au moyen de protocoles conçus en fonction de cette anomalie. Lorsque l'on a recours au dépistage à trois marqueurs au cours du deuxième trimestre, selon un seuil de coupure quant au risque = 1:100, 60 % des grossesses présentant une trisomie 18 peuvent être détectées, ce qui donne lieu à un TFP de 0,2 %⁵⁰. Lorsque l'on a recours au DPI sérique, selon le même seuil de coupure, le TD est de 90 % et le TFP est de 0,1 %⁵¹. Un protocole visant la détection des trisomies 13 et 18 a été élaboré pour le DPT⁵².

Des études démontrent qu'une grande proportion des fœtus présentant une triploïdie peuvent être détectés au moyen des protocoles actuels de dépistage sérique maternel (DSM) ou de DPT^{53,54}. Dans le cas des grossesses présentant une trisomie 13, au deuxième trimestre, le taux d'uE3 est moindre et le taux d'inhibine-A est accru^{55,56}. Le syndrome de Turner est associé à un taux moindre d'uE3. Des taux accrus de hCG et d'inhibine-A sont également constatés dans les cas qui présentent une anasarque fœtoplacentaire⁵⁷⁻⁵⁹. Une CN accrue et une concentration moindre en PAPP-A ont été signalées dans les cas de grossesse présentant une triploïdie d'origine paternelle, une trisomie 13, un syndrome de Turner et d'autres aneuploïdies affectant les chromosomes sexuels⁶⁰⁻⁶². Les trisomies 13 et 18, le syndrome de Turner et la triploïdie sont également des pathologies qui sont associées à des anomalies et à des marqueurs qui en permettent, dans la plupart des cas, la détection au cours de l'échographie menée entre la 18^e et la 20^e semaine de gestation.

Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz (SSLO) est une maladie récessive autosomique qui est associée à une déficience mentale et à de multiples anomalies congénitales.

L'incidence minimale est estimée à 1 sur 60 000⁶³. Le SSLO est attribuable à une anomalie de la synthèse du cholestérol entraînant une faible concentration en cholestérol et une accumulation de ses précurseurs dans le sang et les tissus⁶⁴. La présence de concentrations anormalement élevées de 7-déhydrocholestérol dans le liquide amniotique peut permettre le diagnostic prénatal du SSLO⁶⁵. Dans le cas des grossesses présentant un SSLO, les taux sériques maternels d'uE3, d'AFP et de hCG connaissent une baisse⁶⁶. Un protocole de dépistage permettant l'obtention d'un TD de 62 % et d'un TFP de 0,33 % a été élaboré pour ce syndrome⁶⁷. Cependant, ce dépistage ne vise pas particulièrement le SSLO, puisqu'il permet la détection d'un certain nombre de troubles rares affectant la biosynthèse du cholestérol et de l'estriol (tels que l'hypoplasie surrénale congénitale et le syndrome de Zellweger), ainsi que d'un trouble léger et relativement courant, soit le déficit en sulfatase stéroïdienne lié au chromosome X (ichtyose liée au chromosome X)⁶⁸.

RECOURS À L'ÉCHOGRAPHIE POUR LE DÉPISTAGE DES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

Entre la 18^e et la 20^e semaine de gestation, toutes les femmes devraient se voir offrir un dépistage échographique répondant aux normes minimales précédemment établies⁶⁹. La plupart des anomalies anatomiques fœtales importantes devraient être détectées au moyen de ce dépistage. Plus particulièrement, la plupart des anomalies de la moelle épinière par défaut de soudure devraient être détectées par l'échographie⁷⁰. Cette dernière peut également détecter les « marqueurs faibles », lesquels constituent des caractéristiques qui entraînent une hausse du risque *a priori* d'aneuploïdie fœtale, mais qui peuvent également constituer des variations de la normale. Lorsqu'ils sont utilisés seuls, les marqueurs échographiques faibles du deuxième trimestre ne permettent pas de différencier efficacement les fœtus non affectés des fœtus présentant un syndrome de Down, et ce, en raison du taux positif élevé issu du grand nombre de marqueurs potentiels⁷¹⁻⁷⁴. Les marqueurs échographiques faibles ont fait l'objet d'une analyse exhaustive menée par Van den Hof et coll⁷⁵. Tant les anomalies que les marqueurs faibles identifiés au cours de l'échographie menée entre la 18^e et la 20^e semaine de gestation peuvent être utilisés pour modifier quelque risque que ce soit ayant été établi en fonction de l'âge ou d'un dépistage antérieur. En l'absence de marqueurs faibles et d'anomalies, une diminution du risque peut être présumée; cependant, l'on ne devrait en venir à cette conclusion que dans un centre établi effectuant des balayages de niveau tertiaire. Dans un tel cas, un rapport de vraisemblance négatif de 0,5 est souvent utilisé^{76,77}, à moins que les taux propres au centre

ne soient déterminés par l'intermédiaire d'une vérification clinique.

Le dépistage échographique de l'ossification différée de l'os nasal fœtal peut être effectué au cours du premier ou du deuxième trimestre. Il est possible que l'échographie du premier trimestre, qui détermine la présence ou l'absence de l'os nasal entre la 11^e et la 14^e semaine de gestation, soit plus susceptible d'être intégrée à d'autres modalités de dépistage. L'évaluation de l'os nasal fœtal au cours du premier trimestre a été décrite par Cicero et coll. et a permis la détection de 77 % des cas de syndrome de Down⁷⁸. Des travaux subséquents ont révélé que le TD était de 68,8 % et que le TFP était tributaire de l'ethnicité maternelle (9 % chez les Afro-Antillaises, 5 % chez les Asiatiques et 2,2 % chez les Caucasiennes)⁷⁹. Le TFP variait également en fonction de la distance vertex-coccyx (la diminution de la distance vertex-coccyx entraînait la hausse) et de la CN (la hausse de la CN entraînait la hausse)⁷⁹. La difficulté d'effectuer une échographie de l'os nasal au cours du premier trimestre de façon uniforme au sein de la population générale pourrait limiter l'utilité de cette technique de dépistage⁸⁰. Une étude se penchant sur la variabilité intra-opérateur et interopérateur, en ce qui concerne l'évaluation de l'os nasal fœtal au cours du premier trimestre, a indiqué que l'évaluation n'était que relativement reproductible⁸¹. Ainsi, des programmes de formation et d'assurance de la qualité doivent être mis sur pied avant que l'évaluation de l'os nasal ne puisse être mise en œuvre, à titre de technique de dépistage supplémentaire, au sein de la population générale.

Recommandation

7. Les anomalies ou les marqueurs faibles détectés dans le cadre de l'échographie menée entre la 18^e et la 20^e semaine de gestation peuvent être utilisés pour modifier le risque *a priori* d'aneuploïdie établi en fonction de l'âge ou d'un dépistage antérieur, pourvu que l'échographie en question soit menée au sein d'un centre établi effectuant des échographies de niveau tertiaire. En l'absence de marqueurs échographiques faibles et d'anomalies, un rapport de vraisemblance négatif de 0,5 devrait être utilisé. (II-2B) L'évaluation de l'os nasal fœtal au cours du premier trimestre demeure techniquement difficile et ne devrait pas être intégrée, à titre de mode de dépistage, avant d'avoir été localement établie comme un outil efficace d'évaluation du risque. (III-D)

CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES EN CE QUI CONCERNE LES GROSSESSES MULTIFŒTALES

L'adaptation du risque de syndrome de Down dans les cas de grossesse gémellaire ou multifœtale s'avère compliquée, puisqu'elle soulève un certain nombre de questions

pratiques et éthiques complexes. Compte tenu de l'absence de données sur les marqueurs de dépistage chez les grossesses gémellaires affectées, on ne procède habituellement pas à un dépistage sérique maternel et le dépistage se fait plutôt en fonction de l'âge maternel et des résultats échographiques.

L'utilisation d'une CN fœtale individuelle permet le calcul des risques propres à chacun des fœtus et, par le fait même, parvient à identifier le ou les fœtus qui courent un risque accru⁸². L'utilisation de l'âge maternel, conjointement avec la CN, pourrait permettre la détection de 75 % des grossesses affectées (TFP de 5 %) ⁸³. Ainsi, en présence d'une grossesse multifœtale, la façon appropriée de procéder au dépistage du syndrome de Down consisterait, au cours du premier trimestre, à utiliser l'âge maternel et la CN, et à s'assurer de l'exécution d'une échographie visant la détection des anomalies structurelles et de certains marqueurs au cours du deuxième trimestre. Dans le cas des grossesses gémellaires, la prise en considération de la chorionicité améliore le rendement du dépistage. Ce protocole nécessite les services d'échographistes expérimentés quant à ces évaluations.

FACTEURS POUVANT AFFECTER LE RENDEMENT DU DÉPISTAGE

L'annexe B offre des détails sur les facteurs qui peuvent affecter le rendement du dépistage. Parmi ceux-ci, on trouve la précision de la datation gestationnelle, le poids maternel, l'ethnicité, la présence d'un diabète insulino-dépendant, la précision des mesures de la CN et des marqueurs sériques, et l'utilisation de techniques de procréation assistée.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Au Canada, les pratiques de dépistage varient d'une région à l'autre et évolueront également avec le temps. D'ici 2008, les programmes de dépistage devraient viser à offrir un dépistage qui, au minimum, assure aux femmes qui en sont au premier trimestre de la grossesse un TD de 75 % et un TFP d'au plus 3 %, en ce qui concerne le syndrome de Down. Les praticiens devraient maintenir leurs connaissances à jour quant aux modalités de dépistage qui sont disponibles dans leur région. À cette fin, l'annexe C dresse la liste des centres et des cliniques de dépistage pour chacune des provinces.

Recommandations

8. Les fournisseurs de soins de santé devraient être au courant des modalités de dépistage qui sont disponibles dans leur province ou leur territoire. (III-B)

9. Les programmes de dépistage devraient être mis en œuvre au moyen de ressources qui permettent des services de laboratoire de diagnostic et de dépistage vérifiés, d'échographie, de counseling génétique, de sensibilisation des patientes et des fournisseurs de soins de santé, et d'évaluation diagnostique de grande qualité, ainsi qu'au moyen de ressources permettant l'administration, la vérification clinique annuelle et la gestion des données. De plus, la flexibilité et les fonds nécessaires à l'adaptation du programme aux nouvelles technologies et aux nouveaux protocoles se doivent d'être présents. (II-3B)

10. Les programmes de dépistage devraient respecter les besoins et la qualité de vie des personnes handicapées. Les services de counseling devraient être de nature non directive et devraient respecter le choix de la patiente d'accepter ou de refuser toute option ou tout dépistage offert, et ce, à n'importe quel moment au cours du processus. (III-I)

11. D'ici 2008, les programmes de dépistage devraient viser à offrir un dépistage qui, au minimum, assure aux femmes qui en sont au premier trimestre de la grossesse un taux de détection de 75 % et un taux de faux positif d'au plus 3 %, en ce qui concerne le syndrome de Down. (III-B)

RÉFÉRENCES

- Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs. « New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care », *CMAJ*, vol. 169, n° 3, 2003, p. 207-8.
- Cuckle HS, Wald N. « Tests using single markers », dans : Wald N, Leck I, éditeurs. *Antenatal and Neonatal Screening*, Oxford : Oxford University Press, 2000, p. 3-19.
- Summers AM, Farrell SA, Huang T, Meier C, Wyatt PR. « Maternal serum screening in Ontario using the triple marker test », *J Med Screen*, vol. 10, 2003, p. 107-11.
- Resta RG. « Changing demographics of advanced maternal age (AMA) and the impact on the predicted incidence of Down syndrome in the United States: Implications for prenatal screening and genetic counseling », *Am J Med Genet A*, vol. 133, 2005, p. 31-6.
- Nyberg DA, Souter VL. « Sonographic markers of fetal trisomies: second trimester », *J Ultrasound Med*, vol. 20, 2001, p. 655-74.
- Shipp TD, Benacerraf BR. « Second trimester ultrasound screening for chromosomal abnormalities », *Prenat Diagn*, vol. 22, 2002, p. 296-307.
- Schreinemarcher DM, Cross PK, Hook EB. « Rates of trisomies 21, 18, 13 and other chromosome abnormalities in about 20000 prenatal studies compared with estimated rates in live births », *Hum Genet*, vol. 61, 1982, p. 318-24.
- 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) », *J Med Screen*, vol. 10, 2003, p. 56-104.
- Odibo AO, Stamilio DM, Nelson DB, Sehdev HM, Macones GA. « A cost-effectiveness analysis of prenatal screening strategies for Down syndrome », *Obstet Gynecol*, vol. 106, 2005, p. 562-8.
- Vintzileos AM, Ananth CV, Smulian JC, Day-Salvatore DL, Beazoglou T, Knuppel RA. « Cost-benefit analysis of prenatal diagnosis for Down syndrome using the British or the American approach », *Obstet Gynecol*, vol. 95, 2000, p. 577-83.
- Caughey AB, Kuppermann M, Norton ME, Washington AE. « Nuchal translucency and first trimester biochemical markers for Down syndrome screening: a cost-effectiveness analysis », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 187, 2002, p. 1239-45.
- Biggio JR Jr, Morris TC, Owen J, Stringer JS. « An outcomes analysis of five prenatal screening strategies for trisomy 21 in women younger than 35 years », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 190, 2004, p. 721-9.
- Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R et coll. « First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome », *N Engl J Med*, vol. 353, 2005, p. 2001-11.
- Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A. « Antenatal screening for Down's syndrome », *J Med Screen*, vol. 4, 1997, p. 181-246.
- Bishop AJ, Marteau TM, Armstrong D, Chitty LS, Longworth L, Buxton MJ et coll. « Women and health care professionals' preferences for Down's syndrome screening tests: a conjoint analysis study », *BJOG*, vol. 111, 2004, p. 775-9.
- Lee CP, Tang M, Tang R, Tse HY, Woo H, To WK et coll. « Acceptability of first and second trimester screening for fetal Down's syndrome - interim results from a demonstration trial », International Society for Prenatal Diagnosis, 12th International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy, Budapest, 2004, résumé 71.
- Carroll JC, Reid AJ, Woodward CA, Permaul-Woods JA, Domb S, Ryan G et coll. « Ontario Maternal Serum Screening Program: practices, knowledge and opinions of health care providers », *CMAJ*, vol. 156, 1997, p. 775-84.
- Spencer K, Aitken D. « Factors affecting women's preference for type of prenatal screening test for chromosomal anomalies », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 24, 2004, p. 735-9.
- Mulvey S, Zachariah R, McIlwaine K, Wallace EM. « Do women prefer to have screening tests for Down syndrome that have the lowest screen-positive rate or the highest detection rate? », *Prenat Diagn*, vol. 23, 2003, p. 828-32.
- Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. « Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy », *BMJ*, vol. 304, 1992, p. 867-9.
- Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K et coll. « First-trimester screening for trisomies 21 and 18 », *N Engl J Med*, vol. 349, 2003, p. 1405-13.
- Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP. « Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 189, 2003, p. 1330-5.
- Souka AP, Snijders RJ, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. « Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 11, 1998, p. 391-400.
- Macri JN, Spencer K, Aitken D, Garver K, Buchanan PD, Muller F et coll. « First-trimester free beta (hCG) screening for Down syndrome », *Prenat Diagn*, vol. 13, 1993, p. 557-62.
- Orlandi F, Damiani G, Hallahan TW, Krantz DA, Macri JN. « First-trimester screening for fetal aneuploidy: biochemistry and nuchal translucency », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 10, 1997, p. 381-6.
- Wald NJ, Hackshaw AK. « Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome », *Prenat Diagn*, vol. 17, 1997, p. 821-9.
- Snijders RJ, Thom EA, Zachary JM, Platt LD, Greene N, Jackson LG et coll. « First-trimester trisomy screening: nuchal translucency measurement training and quality assurance to correct and unify technique », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 19, 2002, p. 353-9.

28. « Recommendations of the 32nd Study Group of the College of Obstetricians and Gynecologists », dans : Grudzinskas JG, Ward RHT, éditeurs. *Screening for Down's syndrome in the first trimester*, London RCOG Press, 1997, p. 353–6.
29. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. « An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosome anomalies », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 148, 1984, p. 886–94.
30. Wald NJ, Cuckle HS, Denssem JW, Nanchahal K, Haddow JE, Knight GJ et coll. « Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy », *BMJ*, vol. 297, 1988, p. 883–7.
31. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Williams J, Miller WA, Johnson A. « Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester », *N Engl J Med*, vol. 338, 1998, p. 955–61.
32. Lambert-Messerlian GM, Canick JA, Palomaki GE, Schneyer AL. « Second trimester levels of maternal serum inhibin A, total inhibin, alpha inhibin precursor, and activin in Down's syndrome pregnancy », *J Med Screen*, vol. 3, 1996, p. 58–62.
33. Wald NJ, Denssem JW, George L, Muttukrishna S, Knight PG. « Prenatal screening for Down's syndrome using inhibin-A as a serum marker », *Prenat Diagn*, vol. 6, 1996, p. 143–53.
34. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. « Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters », *N Engl J Med*, vol. 341, 1999, p. 461–7.
35. Copel JA, Bahado-Singh RO. « Prenatal screening for Down's syndrome—a search for the family's values », *N Engl J Med*, vol. 341, 1999, p. 521–2.
36. Wright D, Bradbury I, Benn P, Cuckle H, Ritchie K. « Contingent screening for Down syndrome is an efficient alternative to non-disclosure sequential screening », *Prenat Diagn*, vol. 24, 2004, p. 762–6.
37. Benn P, Wright D, Cuckle H. « Practical strategies in contingent sequential screening for Down syndrome », *Prenat Diagn*, vol. 25, 2005, p. 645–52.
38. Palomaki GE, Steinort K, Knight GJ, Haddow JE. « Comparing three screening strategies for combining first- and second- trimester Down syndrome markers », *Obstet Gynecol*, vol. 107, 2006, p. 367–75.
39. Wald NJ, Rudnicka AR, Bestwick JP. « Sequential and contingent prenatal screening for Down syndrome », *Prenat Diagn*, vol. 26, 2006, p. 769–77.
40. Summers AM, Huang T, Meier C, Farrell SA. « Contingent screening for Down syndrome », *Prenat Diagn*, vol. 25, 2005, p. 963–4.
41. Kadir RA, Economides DL. « The effect of nuchal translucency measurement on second-trimester biochemical screening for Down's syndrome », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 9, 1997, p. 244–7.
42. Platt LD, Greene N, Johnson A, Zachary J, Thom E, Krantz D et coll. « Sequential pathways of testing after first-trimester screening for trisomy 21 », *Obstet Gynecol*, vol. 104, 2004, p. 661–6.
43. Wright DE, Bradbury I. « Repeated measures screening for Down's Syndrome », *BJOG*, vol. 112, 2005, p. 80–83.
44. Palomaki GE, Wright DE, Summers AM, Neveux LM, Meier C, O'Donnell A et coll. « Repeated measurement of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in Down syndrome screening: a validation study », *Prenat Diagn*, vol. 26, 2006, p. 730–9.
45. Wald NJ, Bestwick JP, Morris JK. « Cross-trimester marker ratios in prenatal screening for Down syndrome », *Prenat Diagn*, vol. 26, 2006, p. 514–23.
46. Canick JA, Palomaki GE, Osathanondh R. « Prenatal screening for trisomy 18 in the second trimester », *Prenat Diagn*, vol. 10, 1990, p. 546–8.
47. Lambert-Messerlian GM, Saller DN Jr, Tumber MB, French CA, Peterson CJ, Canick JA. « Second-trimester maternal serum progesterone levels in Turner syndrome with and without hydrops and in trisomy 18 », *Prenat Diagn*, vol. 19, 1999, p. 476–9.
48. Bersinger NA, Brizot ML, Johnson A, Snijders RJ, Abbott J, Schneider H et coll. « First trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and pregnancy-specific beta 1-glycoprotein in fetal trisomies », *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 101, 1994, p. 970–4.
49. Sherod C, Sebire NJ, Soares W, Snijders RJ, Nicolaides KH. « Prenatal diagnosis of trisomy 18 at the 10–14-week ultrasound scan », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 10, 1997, p. 387–90.
50. Palomaki GE, Haddow JE, Knight GJ, Wald NJ, Kennard A, Canick JA et coll. « Risk-based prenatal screening for trisomy 18 using alpha-fetoprotein, unconjugated oestriol and human chorionic gonadotropin », *Prenat Diagn*, vol. 15, 1995, p. 713–23.
51. Palomaki GE, Neveux LM, Knight GJ, Haddow JE. « Maternal serum-integrated screening for trisomy 18 using both first- and second-trimester markers », *Prenat Diagn*, vol. 23, 2003, p. 243–7.
52. Spencer K, Nicolaides KH. « A first trimester trisomy 13/trisomy 18 risk algorithm combining fetal nuchal translucency thickness, maternal serum free beta-hCG and PAPP-A », *Prenat Diagn*, vol. 22, 2002, p. 877–9.
53. Spencer K, Liao AW, Skentou H, Cicero S, Nicolaides KH. « Screening for triploidy by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10–14 weeks of gestation », *Prenat Diagn*, vol. 20, 2000, p. 495–9.
54. Huang T, Alberman E, Wald N, Summers AM. « Triploidy identified through second-trimester serum screening », *Prenat Diagn*, vol. 25, 2005, p. 229–33.
55. Saller DN Jr, Canick JA, Blitzer MG, Palomaki GE, Schwartz S, Blakemore KJ et coll. « Second-trimester maternal serum analyte levels associated with fetal trisomy 13 », *Prenat Diagn*, vol. 19, 1999, p. 813–6.
56. Cuckle HS, Sehmi IK, Jones RG. « Inhibin A and non-Down syndrome aneuploidy », *Prenat Diagn*, vol. 19, 1999, p. 787–8.
57. Saller DN Jr, Canick JA, Schwartz S, Blitzer MG. « Multiple-marker screening in pregnancies with hydropic and nonhydropic Turner syndrome », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 167, 1992, p. 1021–4.
58. Laundon CH, Spencer K, Macri JN, Anderson RW, Buchanan PD. « Free beta hCG screening of hydropic and non-hydropic Turner syndrome pregnancies », *Prenat Diagn*, vol. 16, 1996, p. 853–6.
59. Lambert-Messerlian GM, Saller DN Jr, Tumber MB, French CA, Peterson CJ, Canick JA. « Second-trimester maternal serum inhibin A levels in fetal trisomy 18 and Turner syndrome with and without hydrops », *Prenat Diagn*, vol. 18, 1998, p. 1061–7.
60. Snijders RJ, Sebire NJ, Nayar R, Souka A, Nicolaides KH. « Increased nuchal translucency in trisomy 13 fetuses at 10–14 weeks of gestation », *Am J Med Genet*, vol. 86, 1999, p. 205–7.
61. Spencer K, Ong C, Skentou H, Liao AW, Nicolaides K. « Screening for trisomy 13 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10–14 weeks of gestation », *Prenat Diagn*, vol. 20, 2000, p. 411–6.
62. Spencer K, Tul N, Nicolaides KH. « Maternal serum free beta-hCG and PAPP-A in fetal sex chromosome defects in the first trimester », *Prenat Diagn*, vol. 20, 2000, p. 390–4.
63. Ryan AK, Bartlett K, Clayton P, Eaton S, Mills L, Donnai D et coll. « Smith-Lemli-Opitz syndrome: a variable clinical and biochemical phenotype », *J Med Genet*, vol. 35, 1998, p. 558–65.
64. Irons M, Elias ER, Salen G, Tint GS, Batta AK. « Defective cholesterol biosynthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome », *Lancet*, vol. 341, 1993, p. 1414.
65. Tint GS, Abuelo D, Till M, Cordier MP, Batta AK, Shefer S et coll. « Fetal Smith-Lemli-Opitz syndrome can be detected accurately and reliably by measuring amniotic fluid dehydrocholesterols », *Prenat Diagn*, vol. 18, 1998, p. 651–8.
66. Bradley LA, Palomaki GE, Knight GJ, Haddow JE, Opitz JM, Irons M et coll. « Levels of unconjugated estriol and other maternal serum markers in

- pregnancies with Smith-Lemli-Opitz (RSH) syndrome fetuses », *Am J Med Genet*, vol. 82, 1999, p. 355–8.
67. Palomaki GE, Bradley LA, Knight GJ, Craig WY, Haddow JE. « Assigning risk for Smith-Lemli-Opitz syndrome as part of 2nd trimester screening for Down's syndrome », *J Med Screen*, vol. 9, 2002, p. 43–4.
 68. Kashork CD, Sutton VR, Fonda Allen JS, Schmidt DE, Likhite ML, Potocki L et coll. « Low or absent unconjugated estriol in pregnancy: an indicator for steroid sulfatase deficiency detectable by fluorescence in situ hybridization and biochemical analysis », *Prenat Diagn*, vol. 22, 2002, p. 1028–32.
 69. Van den Hof MC (président), Comité d'imagerie diagnostique (SOGC). « Contenu du rapport sur une échographie obstétricale complète – Opinion de comité de la SOGC », *J Soc Obstet Gynaecol Can*, vol. 23, 2001, p. 429–30.
 70. Van den Hof MC, Nicolaides H, Campbell J, Campbell S. « Evaluation of the lemon and banana signs in one hundred thirty fetuses with open spina bifida », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 162, 1990, p. 322–7.
 71. Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD. « Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis », *JAMA*, vol. 285, 2001, p. 1044–55.
 72. Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthardt F, Luthy DA. « Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy », *J Ultrasound Med*, vol. 20, 2001, p. 1053–63.
 73. Viora E, Errante G, Bastonero S, Sciarone A, Campogrande M. « Minor sonographic signs of trisomy 21 at 15–20 weeks' gestation in fetuses born without malformations: a prospective study », *Prenat Diagn*, vol. 21, 2001, p. 1163–6.
 74. Lamont RF, Havutcu E, Salgia S, Adinkra P, Nicholl R. « The association between isolated fetal echogenic cardiac foci on second-trimester ultrasound scan and trisomy 21 in low-risk unselected women », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 23, 2004, p. 346–51.
 75. Van den Hof MC, Wilson RD; comité sur l'imagerie diagnostique, Société des obstétriciens et gynécologues du Canada; comité sur la génétique, Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. Marqueurs faibles foetaux en échographie obstétricale, *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 27, 2005, p. 613–636.
 76. Winter TC, Uhrich SB, Souter VL, Nyberg DA. « The "genetic sonogram": comparison of the index scoring system with the age-adjusted US risk assessment », *Radiology*, vol. 215, 2000, p. 775–82.
 77. Hobbins JC, Lezotte DC, Persutte WH, DeVore GR, Benacerraf BR, Nyberg DA et coll. « An 8-center study to evaluate the utility of mid-term genetic sonograms among high-risk pregnancies », *J Ultrasound Med*, vol. 22, 2003, p. 33–8.
 78. Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, Sonek J, Nicolaides K. « Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: an observational study », *Lancet*, vol. 358, 2001, p. 1665–7.
 79. Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. « Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11–14-week scan », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 23, 2004, p. 218–23.
 80. Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade G, Berkowitz RL et coll. « First-trimester nasal bone evaluation for aneuploidy in the general population », *Obstet Gynecol*, vol. 104, 2004, p. 1222–8.
 81. Senat MV, Bernard JP, Boulvain M, Ville Y. « Intra- and interoperator variability in fetal nasal bone assessment at 11–14 weeks of gestation », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 22, 2003, p. 138–41.
 82. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. « Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation », *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 103, 1996, p. 999–1003.
 83. Spencer K. « Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester using free beta-hCG and PAPP-A, combined with fetal nuchal translucency thickness », *Prenat Diagn*, vol. 20, 2000, p. 91–5.
 84. Neveux LM, Palomaki GE, Larrivee DA, Knight GJ, Haddow JE. « Refinements in managing maternal weight adjustment for interpreting prenatal screening results », *Prenat Diagn*, vol. 16, 1996, p. 1115–9.
 85. de Graaf IM, Cuckle HS, Pajkrt E, Leschot NJ, Bleker OP, van Lith JM. « Co-variables in first trimester maternal serum screening », *Prenat Diagn*, vol. 20, 2000, p. 186–9.
 86. Krantz DA, Hallahan TW, Macri VJ, Macri JN. « Maternal weight and ethnic adjustment within a first-trimester Down syndrome and trisomy 18 screening program », *Prenat Diagn*, vol. 25, 2005, p. 635–40.
 87. Watt HC, Wald NJ, Smith D, Kennard A, Densem J. « Effect of allowing for ethnic group in prenatal screening for Down's syndrome », *Prenat Diagn*, vol. 16, 1996, p. 691–8.
 88. Spencer K, Ong CY, Liao AW, Nicolaides KH. « The influence of ethnic origin on first trimester biochemical markers of chromosomal abnormalities », *Prenat Diagn*, vol. 20, 2000, p. 491–4.
 89. Huang T, Summers AM, Wyatt PR, Meier C, Cote GB. « Maternal serum marker medians in Aboriginal Canadian women », *Prenat Diagn*, vol. 23, 2003, p. 98–100.
 90. Spencer K, Heath V, El-Sheikhah A, Ong CY, Nicolaides KH. « Ethnicity and the need for correction of biochemical and ultrasound markers of chromosomal anomalies in the first trimester: a study of Oriental, Asian and Afro-Caribbean populations », *Prenat Diagn*, vol. 25, 2005, p. 365–9.
 91. Thilaganathan B, Khare M, Williams B, Wathen NC. « Influence of ethnic origin on nuchal translucency screening for Down's syndrome », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 12, 1998, p. 112–4.
 92. Chen M, Lam YH, Tang MH, Lee CP, Sin SY, Tang R et coll. « The effect of ethnic origin on nuchal translucency at 10–14 weeks of gestation », *Prenat Diagn*, vol. 22, 2002, p. 576–8.
 93. Palomaki GE, Knight GJ, Haddow JE. « Human chorionic gonadotropin and unconjugated oestriol measurements in insulin-dependent diabetic pregnant women being screened for fetal Down syndrome », *Prenat Diagn*, vol. 14, 1994, p. 65–8.
 94. Huttly W, Rudnicka A, Wald NJ. « Second-trimester prenatal screening markers for Down syndrome in women with insulin-dependent diabetes mellitus », *Prenat Diagn*, vol. 24, 2004, p. 804–7.
 95. Spencer K, Cicero S, Atzei A, Otigbah C, Nicolaides KH. « The influence of maternal insulin-dependent diabetes on fetal nuchal translucency thickness and first-trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy », *Prenat Diagn*, vol. 25, 2005, p. 927–9.
 96. Clinical and Laboratory Standards Institute document I/LA25-A, 2005. Disponible à : <http://www.clsi.org/Content/NavigationMenu/NewsEvents/PressReleases/ILA25.htm>. Consulté le 22 novembre 2006.
 97. Barkai G, Goldman B, Ries L, Chaki R, Dor J, Cuckle H. « Down's syndrome screening marker levels following assisted reproduction », *Prenat Diagn*, vol. 16, 1996, p. 1111–4.
 98. Wald NJ, White N, Morris JK, Huttly WJ, Canick JA. « Serum markers for Down's syndrome in women who have had in vitro fertilisation: implications for antenatal screening », *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 106, 1999, p. 1304–6.
 99. Perheentupa A, Ruokonen A, Tuomivaara L, Ryyanen M, Martikainen H. « Maternal serum beta-HCG and alpha-fetoprotein concentrations in singleton pregnancies following assisted reproduction », *Hum Reprod*, vol. 17, 2002, p. 794–7.
 100. Raty R, Virtanen A, Koskinen P, Anttila L, Forsstrom J, Laitinen P et coll. « Serum free beta-HCG and alpha-fetoprotein levels in IVF, ICSI and frozen embryo transfer pregnancies in maternal mid-trimester serum screening for Down's syndrome », *Hum Reprod*, vol. 17, 2002, p. 481–4.

101. Maymon R, Shulman A. « Serial first- and second-trimester Down's syndrome screening tests among IVF-versus naturally-conceived singletons », *Hum Reprod*, vol. 17, 2002, p. 1081–5.
102. Maymon R, Shulman A. « Integrated first- and second-trimester Down syndrome screening test among unaffected IVF pregnancies », *Prenat Diagn*, vol. 24, 2004, p. 125–9.
103. Muller F, Dreux S, Lemeur A, Sault C, Desgres J, Bernard MA et coll. « French Collaborative Group. Medically assisted reproduction and second-trimester maternal serum marker screening for Down syndrome », *Prenat Diagn*, vol. 23, 2003, p. 1073–6.
104. Liao AW, Heath V, Kametas N, Spencer K, Nicolaides KH. « First-trimester screening for trisomy 21 in singleton pregnancies achieved by assisted reproduction », *Hum Reprod*, vol. 16, 2001, p. 1501–4.
105. Orlandi F, Rossi C, Allegra A, Krantz D, Hallahan T, Orlandi E et coll. « First trimester screening with free beta-hCG, PAPP-A and nuchal translucency in pregnancies conceived with assisted reproduction », *Prenat Diagn*, vol. 22, 2002, p. 718–21.
106. Bellver J, Lara C, Soares SR, Ramirez A, Pellicer A, Remohi, J et coll. « First trimester biochemical screening for Down's syndrome in singleton pregnancies conceived by assisted reproduction », *Hum Reprod*, vol. 20, 2005, p. 2623–7.
107. Hui PW, Tang MH, Lam YH, Yeung WS, Ng EH, Ho PC. « Nuchal translucency in pregnancies conceived after assisted reproduction technology », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 25, 2005, p. 234–8.
108. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs. « New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care », *CMAJ*, vol. 169, n° 3, 2003, p. 207-8.

ANNEXE A TERMINOLOGIE DU DÉPISTAGE

Personnes affectées : Les personnes qui présentent le trouble visé par le dépistage.

Seuil de coupure : La valeur d'une variable d'essai qui distingue les résultats positifs des résultats négatifs dans le contexte d'un dépistage. Le seuil de coupure d'un dépistage affectera tant le taux de détection que le taux de faux positif; plus le seuil de coupure est élevé, plus les taux de faux positif et de détection sont faibles.

Taux de détection (TD) ou sensibilité : La proportion de personnes affectées qui présentent des résultats positifs à la suite du dépistage (habituellement exprimée sous forme de pourcentage).

Taux de faux positif (TFP) : La proportion de personnes non affectées qui présentent des résultats positifs à la suite du dépistage (habituellement exprimée sous forme de pourcentage). Il s'agit du complément de la spécificité.

Incidence : Le nombre de nouveaux cas d'un trouble qui surviennent au cours d'une période déterminée (p. ex. un an). Cela s'exprime habituellement sous forme de taux sur 1 000.

Rapport de vraisemblance (RV) : La probabilité qu'un résultat d'essai donné soit anticipé chez une patiente présentant le trouble visé, par comparaison avec la probabilité que le même résultat soit anticipé chez une patiente ne présentant pas le trouble visé. Le rapport de vraisemblance d'une population est égal au taux de détection divisé par le taux de faux positif.

Multiple de la médiane (MoM) : La valeur constatée d'un marqueur particulier divisée par la valeur médiane propre à ce marqueur au sein d'une population déterminée (dans le cadre du dépistage prénatal, habituellement les grossesses de même âge gestationnel).

Marqueur : Une mesure biologique qui, lorsque présente à un niveau anormal, peut indiquer la présence d'une pathologie.

Valeur prédictive négative : Le nombre de personnes non affectées qui présentent des résultats négatifs (réellement négatifs) divisé par le nombre total des personnes qui présentent des résultats négatifs, qu'elles soient affectées ou non.

Risque d'être affecté en présence d'un résultat positif (RARP) : Le rapport entre le nombre de personnes affectées qui présentent des résultats positifs et le nombre de personnes non affectées qui présentent des résultats positifs.

Valeur prédictive positive (VPP) : Le nombre de personnes affectées qui présentent des résultats positifs (réellement positifs) divisé par le nombre total des personnes qui présentent des résultats positifs, qu'elles soient affectées ou non. Il s'agit du risque d'être affecté en présence d'un résultat positif exprimé sous forme de proportion ou de pourcentage.

Taux de positif : La somme des vrais et des faux positifs. Pour la plupart des dépistages, le taux de positif est pratiquement égal au taux de faux positif; toutefois, au fur et à mesure que le TFP baisse, cette approximation devient de moins en moins fiable. Le taux de positif à la suite du dépistage constitue un paramètre utile pour l'estimation des besoins en ressources, en ce qui concerne les services de suivi.

Prévalence : Le nombre de cas d'un trouble présents à un moment précis ou au cours d'une période déterminée. Cela s'exprime habituellement sous forme d'un taux sur 1 000.

Assurance de la qualité : La politique, les interventions et les mesures systématiques établies au sein d'une entreprise

aux fins d'offrir et de maintenir un degré déterminé de confiance envers un test de dépistage.

Courbe récepteur-opérateur (CRO) : Il s'agit d'un diagramme représentant le taux de vrai positif en fonction du taux de faux positif pour les différents seuils de coupure possibles d'un test. Une courbe CRO démontre le compromis entre la sensibilité et la spécificité (toute hausse

de la sensibilité sera accompagnée d'une baisse de la spécificité). La précision du test est mesurée par l'aire sous la courbe CRO.

Spécificité : La proportion de personnes non affectées qui présentent des résultats négatifs.

Personnes non affectées : Les personnes qui ne présentent pas le trouble visé par le dépistage.

ANNEXE B FACTEURS POUVANT AFFECTER LE RENDEMENT DU DÉPISTAGE

Méthodes de datation gestationnelle

La précision de la datation est importante. Le recours à l'échographie améliore la précision de l'estimation de l'âge gestationnel, ce qui diminue la déviation standard de chacun des marqueurs de dépistage. Cet effet est supérieur pour les marqueurs dont les concentrations varient le plus en fonction de l'âge gestationnel. Pour toutes les combinaisons de marqueurs, le TFP est moindre d'environ 2 % lorsque l'âge gestationnel est estimé au moyen de l'imagerie diagnostique. Par exemple, pour un TD de 85 %, la datation échographique pourrait faire passer le TFP du DPI sérique de 4,2 % à 2,7 %⁸.

Poids maternel

Il existe une association négative entre les niveaux des marqueurs sériques maternels et le poids maternel, laquelle est attribuable à l'effet de dilution produit par la hausse physiologique du volume sanguin⁸⁴. La tendance que l'on constate dans le cas des marqueurs du premier trimestre est semblable à celle que l'on constate dans le cas des marqueurs du deuxième trimestre⁸⁵. En ce qui concerne le dépistage au cours du deuxième trimestre, la neutralisation de l'effet du poids maternel entraîne la hausse du TD d'environ 1 %, pour un TFP donné, ou la baisse du TFP de 0,2 %, pour un TD donné¹⁴. La neutralisation de l'effet du poids s'avère bénéfique en présence d'un taux d'AFP légèrement élevé au moment du dépistage des AMEDS. Au moment d'interpréter les mesures de marqueurs sériques, bon nombre de centres de dépistage procèdent systématiquement à la neutralisation de l'effet du poids maternel. On a laissé entendre que la formule publiée de correction du poids pouvait ne pas être optimale, en raison des différences de poids moyen entre la population desservie et les populations utilisées pour en venir à la formule. Chaque laboratoire devrait calculer sa propre formule de neutralisation de l'effet du poids⁸⁴.

La neutralisation de l'effet du poids ne semble pas être nécessaire pour la modification du risque de CN, puisque ce dernier ne présente qu'une hausse non significative sur le plan clinique au fur et à mesure de l'augmentation du poids maternel⁸⁶.

Origine ethnique

Il existe des différences quant aux niveaux des marqueurs de dépistage entre les femmes de différentes origines ethniques, à la suite de la neutralisation de l'effet du poids maternel. Par comparaison les femmes de race blanche, les femmes de race noire présentent un taux sérique maternel d'AFP plus élevé de 15 %, un taux de hCG totale plus élevé de 18 %, une concentration en PAPP-A plus élevée de 35 % et un taux d'inhibine-A plus faible de 8 %. Par comparaison les femmes de race blanche, les femmes de l'Asie du Sud présentent un taux d'AFP plus faible de 6 %, un taux d'uE3 plus élevé de 7 %, un taux de hCG totale plus élevée de 6 % et une concentration en PAPP-A plus élevée de 17 %. Au cours du premier trimestre, des concentrations accrues en PAPP-A et en β -hCG sont constatées chez les Asiatiques, et un taux accru d'uE3 est constaté chez les Autochtones^{14, 86-90}. Bien que la neutralisation de l'effet de l'origine ethnique entraîne une légère hausse du TD pour un TFP donné, elle tend à égaliser le TFP chez les femmes issues de différents groupes ethniques¹⁴.

Des différences significatives sur le plan statistique ont été constatées entre les groupes ethniques en ce qui concerne la mesure de la CN⁹⁰⁻⁹². Cependant, il semble que ces différences soient trop faibles pour justifier une correction⁹¹.

Diabète insulino-dépendant

Les taux de certains marqueurs sériques du deuxième trimestre ont tendance à être inférieurs chez les femmes qui présentent un diabète insulino-dépendant. Chez les femmes diabétiques, à la suite de la neutralisation de l'effet du poids, le taux d'AFP est inférieur d'environ 10 % et le taux d'uE3, d'environ 5 %. Aucune modification n'a été démontrée, chez les femmes diabétiques, en ce qui concerne d'autres marqueurs^{14,93,94}. Pour tenir compte de la différence, le MoM constaté pour une femme diabétique est divisé par le MoM médian correspondant chez les femmes diabétiques qui ne présentent pas une grossesse affectée par le syndrome de Down. En raison du manque de données en ce qui concerne les femmes diabétiques qui présentent une grossesse affectée par le syndrome de Down, seul un

« pseudo-risque » peut être calculé pour les femmes diabétiques¹⁴.

Il semble que la mesure de la CN et que les concentrations en β -hCG libre et en PAPP-A chez les femmes présentant ou non un diabète insulino-dépendant ne sont pas significativement différentes⁹⁵.

Mesure des marqueurs sériques de dépistage

Des lignes directrices ont été établies pour la mesure des marqueurs sériques (document NCCLS I/LA25-A, 2005)⁹⁶. Pour assurer la standardisation et le maintien de la qualité, l'utilisation de marqueurs sériques en milieu clinique nécessite la mise en œuvre d'un programme de contrôle de la qualité et de maintien des compétences, par l'intermédiaire d'une vérification externe continue des mesures sériques.

Mesure de la CN

Les lignes directrices visant la mesure de la CN afin d'en maximiser la reproductibilité et la précision ont été décrites ci-dessus.

Procréation assistée

Lorsqu'une grossesse est attribuable à une fécondation *in vitro* (FIV), l'âge maternel utilisé pour la détermination du risque de syndrome de Down est l'âge du donneur au moment où l'œuf a été prélevé.

Les données issues de la plupart des études publiées indiquent que, au deuxième trimestre, les taux sériques de

hCG et de β -hCG sont accrus et que le taux d'uE3 est moindre dans le cas des grossesses conçues par FIV⁹⁷⁻¹⁰⁰. Aucune différence significative n'a été constatée entre les grossesses par FIV et les grossesses naturelles, en ce qui concerne les taux d'AFP et d'inhibine-A⁹⁸. On estime que la variation du taux de hCG est attribuable au fait que, à la suite du traitement hormonal, les concentrations de progestérone continuent d'être élevées⁹⁸. En raison du taux accru de hCG et du taux moindre d'uE3, le TFP propre au dépistage au cours du deuxième trimestre est presque doublé dans le cas des grossesses par FIV^{98,101,102}. En 1999, Wald et coll. ont laissé entendre que la neutralisation des effets de la FIV pourrait permettre d'éviter cette hausse du TFP⁹⁸. Cependant, les résultats issus d'une récente étude, menée en France et se penchant sur ~1 000 grossesses par FIV, n'indiquent aucune différence entre les grossesses par FIV et les témoins, en ce qui concerne les taux sériques maternels d'AFP, d'uE3 et de hCG. Le TFP s'est avéré similaire dans les deux groupes¹⁰³.

Bien que, au cours du premier trimestre, une concentration moindre en PAPP-A ait été signalée dans le cas des grossesses par FIV, les données sur la CN et le taux de β -hCG libre au cours du premier trimestre demeurent hétérogènes^{102,104-107}. Bon nombre de programmes de dépistage procèdent systématiquement à la collecte de renseignements sur la FIV; cependant, la question de savoir s'il s'avère nécessaire d'avoir recours à une neutralisation des effets doit encore faire l'objet d'autres études.

Annexe C Liste des centres et des cliniques de dépistage au Canada

Province et région	Service / hôpital	Adresse	N° de téléphone
Terre-Neuve			
St. John's	Provincial Medical Genetics Program	Health Sciences Centre, 300 Prince Philip Drive, St John's NL A1B 3V6	(709) 777-4363
Nouvelle-Écosse, Nouveau-Brunswick et Île-du-Prince-Édouard			
Halifax	Maritime Prenatal Screening and Diagnosis	IWK Health Center, 5850-5980 University Ave, PO Box 9700 Halifax NS B3K 6R8	(902) 470-8321
Québec			
Montréal	Centre de diagnostic prénatal	CHU Sainte-Justine 3175, rue Côte-Ste-Catherine Montréal, Québec H3T 1C5	(514) 345-7737
Québec	Service de biochimie médicale	CHU de Québec (Hôpital St-François-d'Assise) 10, rue de l'Espinay, G1L 3L5	(418) 525-4444, poste 53576
Sherbrooke	Clinique de médecine fœto-maternelle	CHU de Sherbrooke – Fleurimont 3001, 1 ^e 2 ^e avenue Nord J1H 5N4	(819) 346-1110, poste 14726
Ontario			
Hamilton	Regional Prenatal Diagnosis Services, Hamilton Health Sciences	1200 Main Street, Hamilton ON L8N 3Z5	(905) 521-2100, poste 72647
Kingston	Medical Genetics Unit, Kingston General Hospital	20 Barrie Street, Kingston ON K7L 3J6	(613) 533-6310
London	Medical Genetics Program of S.W. Ontario	London Health Sciences Centre, 800 Commissioners Road East, London ON N6A 5W9	(519) 685-8140

Annexe C (suite)

Province et région	Service / hôpital	Adresse	N° de téléphone
Mississauga	Genetics Clinic, Credit Valley Hospital	2200 Eglinton Ave West, Mississauga, ON L5M 2N1	(905) 813-4104
North Bay	North Bay Parry Sound District Health Unit, Genetics Program	681 Commercial Street, North Bay ON P1B 4E7	(705) 474-1400
North York	Maternal Serum Screening Program, Dept. of Genetics, North York General Hospital	4001 Leslie Street, 3rd floor, SE Wing, Toronto ON M2K 1E1	(416) 756-6055
Orillia	Simcoe County Genetics Services, Orillia Soldiers' Memorial Hospital	170 Colborne Street West, Orillia ON L3V 2Z3	(705) 327-9154
Oshawa	Clinical Genetics Lakeridge Health Oshawa	1 Hospital Court, Oshawa ON L1G 2B9	(905) 433-2733
Ottawa	Eastern Ontario Regional Genetics Program, Children's Hospital of Eastern Ontario	401 Smyth Road, Ottawa ON K1H 8L1	(613) 737-7600, poste 2138
Peterborough	Genetics Program, Peterborough County City Health Unit,	10 Hospital Drive, Peterborough ON K9J 8M1	(705) 743-1000
Sault Ste. Marie	Algoma Counselling Services Algoma Health Unit	63 East Street, Unit 1, Sault Ste-Marie ON P6A 3C4	(705) 541-7057
Scarborough	Rouge Valley Health System-Centenary Site, Genetics Clinic	2867 Ellesmere Road, Scarborough ON M1E 4B9	(416) 281-7425
Sudbury	Sudbury Regional Hospital, Genetics Counselling Services	41 Ramsey Lake Road, Sudbury ON P3E 5J1	(705) 675-4786
Thunder Bay	Northwestern Ontario Regional Genetics Program, Thunder Bay District Health Unit	999 Balmoral Street, Thunder Bay ON P7B 6E7	(807) 625-5924
Timmins	Porcupine Health Unit	169 Pine Street South, Timmins ON P4N 8B7	(705) 261-1181
Toronto	Prenatal Diagnosis Program, Mt. Sinai Hospital	700 University Avenue-Hydro Building, Toronto ON M5G 1Z5	(416) 586-4946
Windsor	Windsor-Essex County Health Unit, Genetics Services	1005 Ouellette Avenue, Windsor ON N9A 4J8	(519) 258-2146
York	Genetics Clinic, York Central Hospital	10 Trench Street, Richmond Hill ON L4C 4Z3	(905) 883-1212, poste 7579
Manitoba			
Winnipeg	Program in Genetics and Metabolism Health Sciences Center	Program in Genetics and Metabolism Health Sciences Center	(204) 787-4804
Saskatchewan			
Regina	Regina General Hospital	1440 - 14th Avenue, Regina SK S4P 0W5	(306) 766-4157
Saskatoon	MSS Northern Saskatchewan	300 - 149 Pacific Avenue, Saskatoon SK S7K 1N8	(306) 653-5970
Alberta			
Région sanitaire de Calgary	Southern Alberta Centre for Maternal Fetal Medicine	Suite 100 - 3280 Hospital Drive NW Calgary AB T2N 4N1	(403) 289-9269
Région sanitaire de la capitale	Edmonton Early Pregnancy Risk Assessment Program Perinatal Clinic, Royal Alexandra Hospital	10240 Kingsway Ave, Edmonton AB T5H 3V9	(780) 735-4813
Colombie-Britannique			
Vancouver	Provincial Prenatal Genetic Screening Program	4500 Oak Street, Vancouver BC V6H 3N1	(604) 875-2157