



PUBLICATION DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8912

Mise en œuvre du screening génétique prénatal non invasif de la trisomie 21 (Syndrome de Down) dans la pratique des soins de santé en Belgique

In this scientific advisory report , the Superior Health Council of Belgium assesses the test performance of non-invasive prenatal genetic testing (NIPT) for Down Syndrome.

The aim is to provide policy makers, the medical sector, pregnant women and future parents with specific recommendations regarding the implementation and position of NIPT in the Belgian healthcare system.

7 mai 2014

RESUME

Ces dernières décennies, de nombreux tests prénatals sont devenus disponibles et ont notamment été utilisés pour le dépistage d'anomalies au cours de la grossesse, que ce soit dans le cadre d'un conseil génétique ou non. Plusieurs types de diagnostics prénatals invasifs sont réalisés jusqu'à présent, parmi lesquels figure le dépistage de la trisomie 21 (T21 ou Syndrome de Down) fœtale sur la base des résultats d'un test combiné (TC), à savoir un examen échographique combiné à l'analyse des marqueurs sériques maternels. Les techniques de prélèvement invasif (au moyen d'une biopsie de villosités chorales ou d'une amniocentèse) pour diagnostiquer une affection génétique chez le fœtus sont très efficaces mais elles présentent l'inconvénient d'entraîner un risque de fausse-couche (0,5 à 1 %).

A l'heure actuelle, il est possible d'isoler l'ADN fœtal libre circulant (*cell-free fetal DNA*, cfDNA) à partir du sang maternel et d'identifier d'une manière non invasive un fœtus porteur de trisomie (21, 18, 13) au moyen d'un test génétique. Des centres de génétique belges sont ou seront bientôt à même d'effectuer ce test au sein de leur propre laboratoire.

L'introduction de ces tests prénatals non invasifs (NIPT) devrait apporter une solution aux inconvénients du dépistage prénatal actuel de la T21. Le NIPT évitera à de nombreuses femmes de subir une amniocentèse après un résultat faussement positif du TC. Idéalement, la procédure non invasive devrait améliorer le dépistage prénatal et le rendre plus sûr en diminuant le nombre de tests invasifs pratiqués. En outre, le NIPT devrait réduire le nombre important de cas de T21 qui ne sont pas identifiés par le dépistage actuel fondé sur le TC.

Le présent avis a pour objectif d'évaluer les avantages et les inconvénients du NIPT dans le dépistage prénatal et de formuler les conditions fondamentales pour y avoir recours. Il traite de cette problématique uniquement dans le contexte du dépistage de la T21.

Le NIPT possède deux avantages par rapport aux techniques actuelles. Tout d'abord, il réduit le nombre de diagnostics invasifs. Cela se traduirait par une augmentation du nombre de cas de T21 identifiés par rapport au nombre de fausses-couches induites. Ensuite, l'introduction du NIPT devrait réduire le nombre de cas faussement négatifs qui sont la conséquence de la variabilité de la SE des tests combinés utilisés dans notre pays.

Le NIPT peut être inclus dans la procédure du dépistage prénatal de la T21 et ce pour l'ensemble des femmes enceintes. En cas de résultat pathologique, cette méthode non invasive et sans risque doit être validée par un diagnostic prénatal invasif pratiqué après un conseil génétique à la mère et aux futurs parents.

Une comparaison entre le dépistage prénatal actuel de la trisomie et l'utilisation du NIPT justifie de préconiser ce dernier. Il sera réalisé de préférence comme test primaire. Par rapport à la méthode actuellement utilisée pour le dépistage prénatal, le nombre de femmes enceintes orientées à tort vers un test invasif sur la base d'un résultat du TC faussement positif diminue considérablement. Cette baisse va de pair avec une baisse du nombre de fœtus porteurs de T21 non identifiés, devenus rares. L'utilisation du NIPT comme test secondaire est une autre option valable, mais de second choix. Pratiqué comme test secondaire à la suite du TC, le NIPT réduit considérablement le nombre de tests invasifs, mais sa valeur ajoutée est limitée par la performance relativement plus médiocre du TC. Dès lors, le nombre de cas de T21 non identifiés au cours du dépistage prénatal est même susceptible de partir à la hausse.

Le NIPT ne peut pas se substituer aux techniques actuelles du suivi des grossesses, telles que l'examen échographique, étant donné que le NIPT porte uniquement sur quelques anomalies chromosomiques. À côté de cela, le suivi prénatal, et notamment le dépistage échographique, permet de détecter de nombreuses autres anomalies (y compris des anomalies non génétiques).

Une phase pilote est préconisée pour l'introduction du NIPT dans le système des soins de santé afin d'effectuer une évaluation minutieuse de l'ensemble des aspects de sa mise en place.

Les conditions fondamentales pour introduire le NIPT dans le dépistage prénatal en Belgique concernent l'information et le conseil génétique en cascade, la formulation de procédures de prescription et des lignes directrices, l'imposition des critères de qualité, la mise en place d'un système de suivi, la mise à disposition de l'expertise et de la capacité nécessaires pour la réalisation des tests, la prise en considération des aspects éthiques et légaux.

Mots clés

Keywords	Mesh terms*	Sleutelwoorden	Mots clés	Stichworte
Non-invasive prenatal diagnosis		Niet-invasieve prenatale diagnostiek	Diagnostic prénatal non invasif	
Non-invasive prenatal testing		Niet-invasieve prenatale test	Test prénatal non invasif	
		Invasieve prenatale test	Test prénatal invasif	
Trisomy 21		Trisomie 21	Trisomie 21	
Down Syndrome	Down Syndrome	Syndroom van Down	Syndrome de Down	
Test performance		Testperformantie	Performance du test	
Delivery of Health Care	Delivery of Health Care			
Genetic Testing	Genetic Testing	Genetische test	Dépistage génétique	
Pregnant Women	Pregnant Women	Zwangere vrouwen	Femmes enceintes	

* MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed.

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION ET QUESTION	6
2. ELABORATION ET ARGUMENTATION.....	8
2.1 Méthodologie	8
2.2 Elaboration	8
2.2.1 Littérature scientifique.....	8
2.2.1.1 Le Syndrome de Down.....	8
2.2.1.2 Prenatal T21 screening and diagnosis.....	9
2.2.1.2.1 Le diagnostic prénatal chromosomique de la T21.....	10
2.2.1.2.2 Le dépistage échographique et sérique de la T21 (le « test combiné »)	11
2.2.1.2.3 Diagnostic prénatal non-invasif (NIPD) / test prénatal non-invasif (NIPT) d'aneuploïdie chromosomique fœtale	12
• NIPD ou NIPT ?	13
• NIPT pour les grossesses à haut risque ou pour toutes les grossesses ?.....	14
• Les échecs et les contre-indications du NIPT	15
2.2.2 Le cadre de mise en œuvre du NIPT pour le screening prénatal de la T21 en Belgique 16	
2.2.2.1 La sélection des paramètres pour réaliser le NIPT et les conséquences des différents scénarios	16
2.2.2.2 Comparaison des avantages et des inconvénients du NIPT comme test secondaire ou primaire.....	18
2.2.2.2.1 NIPT comme test secondaire après TC.....	18
2.2.2.2.2 NIPT comme test primaire	18
2.2.2.2.3 Conclusion	18
2.2.2.3 Conditions préalables à l'introduction du NIPT.....	20
2.2.2.3.1 L'information et le conseil génétique en cascade.....	20
2.2.2.3.2 Les critères de qualité	22
2.2.2.3.3 Procédures de prescription, lignes directrices.....	22
2.2.2.3.4 Système de suivi du processus de dépistage et retombées sanitaires.....	23
2.2.2.3.5 Gestion de la capacité pour la réalisation du NIPT	23
2.2.2.3.6 Introduction dans le système des soins de santé.....	23
2.2.2.3.7 Aspects éthiques et légaux.....	24
3. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	27
4. REFERENCES	30
5. ANNEXES	37
6. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL	49
Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS).....	50

ABREVIATIONS ET SYMBOLES

ADN	acide désoxyribonucléique
BELAC	l'Organisme belge d'Accréditation
cffDNA	<i>cell-free fetal DNA</i> (ADN fœtal libre circulant)
CCBB	Comité Consultatif de Bioéthique de Belgique
CGH	<i>comparative genomic hybridization</i>
CN	clarté nucale
CSS	Conseil Supérieur de la Santé
GGOLFB	Groupement des Gynécologues Obstétriciens de Langue Française de Belgique
hCG	<i>human chorionic gonadotrophine</i>
HON	<i>Health On the net Foundation</i>
IMG	Interruption Médicale de Grossesse
IVG	Interruption Volontaire de Grossesse
IVT	<i>invasive test</i> (test invasif)
ISP	Institut scientifique de Santé Publique
KCE	Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
LCC	longueur craniale-caudale
MLPA	<i>Multiple Ligand dependent Probe Amplification</i>
MoM	<i>multiple of the median</i>
MPS	<i>massively parallel sequencing</i>
NGS	<i>next generation sequencing</i>
NIPD	<i>non-invasive prenatal diagnosis</i> (diagnostic prénatal non invasif)
NIPT	<i>non-invasive prenatal testing</i> (test prénatal non invasif)
CN	clarté nucale (<i>nuchal translucency</i>)
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
PPV	<i>positive predictive value</i>
NPV	<i>negative predictive value</i>
PAPP-A	<i>pregnancy associated plasma protein A</i>
SE	sensibilité
SP	spécificité
T21	trisomie 21
TC	test combiné
VVOG	<i>Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie</i> (Association flamande de Gynécologie et obstétrique)

1. INTRODUCTION ET QUESTION

Ces dernières décennies, de nombreux tests prénatals sont devenus disponibles et ont été utilisés soit dans un but de recherche, soit majoritairement pour le dépistage d'anomalies au cours de la grossesse, que ce soit dans le cadre d'un conseil génétique ou non

Plusieurs types de diagnostics prénatals invasifs sont réalisés jusqu'à présent : le diagnostic prénatal cytogénétique et/ou moléculaire programmé lors d'une grossesse à haut risque d'affections génétiques, le diagnostic prénatal secondaire à la découverte échographique d'une malformation fœtale et enfin, le diagnostic prénatal le plus fréquent, à savoir celui lié au dépistage de la trisomie 21 (T21 ou Syndrome de Down) fœtale sur la base des résultats d'un test combiné (TC), à savoir un examen échographique combiné à l'analyse des marqueurs sériques maternels. Les techniques de prélèvement invasif pour diagnostiquer une affection génétique chez le fœtus sont très efficaces mais elles présentent l'inconvénient d'entraîner des risques, exceptionnels chez la mère, mais plus fréquents chez le fœtus. Le risque principal est celui de perte fœtale (0,5 à 1 %) qui concerne souvent des fœtus indemnes d'anomalies chromosomiques.

Jusque très récemment, analyser l'ADN d'un fœtus pour détecter des anomalies génétiques nécessitait donc de prélever des villosités chorales ou d'aspirer du liquide amniotique chez la mère à l'aide d'une ponction transabdominale. Depuis quelques années cependant, il est possible de déterminer le sexe fœtal et le groupe Rhésus du fœtus à partir d'une étude effectuée sur le sang maternel (Lo *et al.* 1989 ; Lo *et al.* 1997).

A l'heure actuelle, il est également possible d'isoler l'ADN fœtal libre circulant (*cell-free fetal DNA*, cffDNA) à partir du sang maternel et d'identifier d'une manière non invasive un fœtus porteur de trisomie (21, 18, 13) au moyen d'un test génétique. (voir paragraphe 3.2.4). Depuis octobre 2012, ce dépistage des trisomies et plus spécifiquement du Syndrome de Down complété par une méthode de diagnostic invasif est proposé dans les plus grands centres aux Etats Unis et dans d'autres pays comme la Chine. L'analyse a été réalisée au départ au sein même d'une firme. Depuis, d'autres compagnies, dont certaines en Europe et en Asie, proposent des kits pour effectuer un dépistage prénatal non invasif, ce qui entraîne certainement un bénéfice clinique en cas d'application correcte. Des centres de génétique belges sont ou seront bientôt à même d'effectuer ce test au sein de leur propre laboratoire.

Le présent avis traite de cette problématique uniquement dans le contexte de la détection de la T21 compte tenu :

- (1) de la fréquence plus élevée de la trisomie par rapport à la T13 et T18, plus rares ;
- (2) du fait que le dépistage prénatal actuel ne recherche pas spécifiquement la T13 et la T18 et
- (3) de l'information disponible en ce qui concerne les paramètres de performance du test.

L'introduction de ces tests prénatals non invasifs (NIPT) devrait apporter une solution aux inconvénients du dépistage prénatal actuel de la T21. Le NIPT évitera à de nombreuses femmes de subir une amniocentèse après un résultat faussement positif du TC. A l'heure actuelle, quelque 7.600 tests prénatals invasifs sont pratiqués, dont on estime que 76 % se déroulent dans le cadre du diagnostic de la T21. Le NIPT diminuera ainsi le nombre de fausses-couches lié à la méthode invasive. Idéalement, la procédure non invasive devrait améliorer le dépistage prénatal et le rendre plus sûr en diminuant le nombre de tests invasifs pratiqués.

En outre, le NIPT devrait réduire le nombre important de cas de T21 qui ne sont pas identifiés par le dépistage actuel fondé sur le TC.

L'avantage des méthodes non invasives (simple prise de sang chez la mère) est qu'elles fournissent l'occasion d'effectuer un test génétique pratiquement sans risque pour le fœtus et la mère et qu'elles pourraient donc être applicables pour l'utilisation d'un meilleur dépistage populationnel à grande échelle. Si l'information est donnée de manière plus sécurisée au corps médical, aux femmes enceintes et aux futurs parents, ce test génétique ne change en rien la liberté de choix de ces derniers en ce qui concerne le suivi de la grossesse mais contribue au renforcement du principe de consentement éclairé de ces derniers par rapport aux options médicales offertes en présence d'un fœtus porteur d'une T21.

En accord avec les recommandations de la Commission Européenne sur les implications du diagnostic génétique et les programmes de dépistage dans la population, il est indispensable d'informer et de réguler en ce domaine (Mc Nally *et al.*, 2004).

La société, le législateur, le médecin, le personnel paramédical, la femme enceinte et les futurs parents doivent donc se préparer aux conséquences pratiques et éthiques du dépistage et du diagnostic prénatal de la T21 et bientôt du séquençage du génome fœtal effectués sur un prélèvement de sang maternel.

Le but du dépistage prénatal de la trisomie est d'informer la femme enceinte et les futurs parents quant aux différentes options qui se présentent à eux.

Le présent rapport apporte donc une réponse aux questions suivantes :

1. Quelle est la valeur ajoutée de l'introduction du NIPT dans le dépistage prénatal de la T21 :
 - a. par rapport à la réduction du nombre de tests invasifs prénatals ;
 - b. par rapport à la réduction du nombre de tests de dépistage faussement négatifs.

2. Quelles sont les conditions préalables à l'introduction du NIPT en Belgique :
 - a. information et conseil ;
 - b. procédures de prescription et lignes directrices ;
 - c. exigences de qualité relatives aux différentes procédures ;
 - d. système de suivi du processus de dépistage et retombées sanitaires ;
 - e. gestion de la capacité pour effectuer les différentes procédures ;
 - f. considérations éthiques ;
 - g. introduction du NIPT dans le système des soins de santé.

Du point de vue de l'économie de la santé, les aspects liés à l'introduction et à l'utilisation de la technologie NIPT dans le cadre du dépistage prénatal font l'objet d'un rapport du KCE (Hulstaert *et al.*, 2014). Dans le cadre du *Health Research System* belge, les institutions partenaires se sont d'ailleurs coordonnées pour émettre leurs avis de manière synchronisée, tout en respectant les spécificités de chacun.

Afin de répondre à ces questions, un groupe de travail *ad hoc* a donc été constitué pour le CSS, au sein duquel des expertises en génétique médicale et clinique, économie de la santé, biologie moléculaire, épidémiologie médicale, bio-éthique, médecine générale, obstétrique, éducation à la santé, santé publique, etc. étaient représentées.

2. ELABORATION ET ARGUMENTATION

2.1 Méthodologie

Après analyse de la demande, le Collège et le président du groupe de travail ont identifié les expertises nécessaires. Les experts du groupe ont rempli une déclaration générale et *ad hoc* d'intérêts et la Commission de Déontologie a évalué le risque potentiel de conflits d'intérêts. Dans le cadre du *Health Research System* belge, les 5 institutions partenaires se sont d'ailleurs coordonnées pour émettre leurs avis de manière synchronisée, tout en respectant les spécificités de chacun.

L'avis est basé sur une revue de la littérature scientifique ainsi que sur l'opinion des experts.

Pour ce faire, le Conseil a entrepris une revue de la littérature et sélectionné les études pertinentes depuis le 1^{er} janvier 1997 dans la base de données Pub-Med. De plus, des listes de publications ont été examinées pour recueillir plus d'études et des travaux, suggérés par des collègues et *reviewers*, ont également été évalués pour être éligibles. Nous avons inclus les études qui mentionnaient la précision diagnostique d'une ou plusieurs techniques moléculaires pour le NIPT de la T21 et mentionnaient la sensibilité (SE) et la spécificité (SP) du test. Nous avons exclu les études qui examinaient le NIPT d'autres affections.

Après approbation du projet d'avis par le groupe de travail, le Collège a validé l'avis en dernier ressort.

2.2 Elaboration

2.2.1 Littérature scientifique

2.2.1.1 Le Syndrome de Down

Les personnes porteuses d'une T21 (Syndrome de Down - Down, 1866) présentent toute une série de caractéristiques causées par la présence d'un 3^e exemplaire du chromosome 21, en totalité ou en partie, dans toutes ou la majorité des cellules de leur corps (Down, 1866 ; Lejeune *et al.*, 1959).

Parmi les traits morphologiques les plus fréquents, on note un visage rond, des fentes palpébrales orientées en haut et en dehors, un petit nez avec une racine plate, un épicanthus, une petite bouche, de petites oreilles et une nuque plate avec un excès de peau. Au niveau des membres, on peut observer un pli palmaire unique, une clinodactylie du 5^e doigt et un espace augmenté entre le 1^{er} et le 2^e orteil. La taille est habituellement petite.

Le degré de déficience intellectuelle est variable : il peut être léger (QI de 50 à 70), modéré (QI de 35 à 50) ou parfois sévère (QI de 20 à 35). Les principales malformations rencontrées incluent les malformations cardiaques (50 %), les atrésies gastro-intestinales (12 %), la cataracte (15 %) et la maladie de Hirschsprung (< 1 %). Différents problèmes médicaux nécessitent une prise en charge et un suivi comme les troubles auditifs (75 %), les apnées obstructives du sommeil (50 à 79 %), les otites moyennes (50 à 70 %), les troubles de la réfraction oculaire (50 %). Le fonctionnement de la thyroïde peut être altéré (4 à 18 %) et une épilepsie survient chez 1 à 13 % des sujets.

Une surveillance hématologique est nécessaire en cas d'anémie avec carence en fer (10 %), d'un trouble myéloprolifératif précoce transitoire (10 %) et plus tardivement de leucémie (1 %). Une intolérance au gluten survient dans 5 % des cas (Bull, 2011).

Dans notre pays, quelques hôpitaux ont mis sur pied une consultation multidisciplinaire spécifique pour les enfants porteurs d'une T21 pour en assurer le suivi médical et la prévention des troubles associés de manière optimale.

Les conditions sociales des personnes porteuses d'une T21 varient en fonction de l'âge et de l'organisation de chaque pays. Au Danemark, 80 % de l'ensemble des personnes atteintes suivent 10 ans d'enseignement primaire. Ceux qui portent une T21 libre classique poursuivent un enseignement secondaire et ont un emploi à temps plein dans 1 % des cas. La majorité reçoivent un soutien du gouvernement (Zhu et al., 2014). En Italie, l'intégration scolaire des jeunes est adéquate mais, à l'âge adulte, beaucoup de progrès restent à faire pour assurer une qualité de vie satisfaisante à ces personnes (Bertoli et al., 2011). En Belgique, l'éducation des enfants porteurs d'une T21 est le plus souvent assurée au sein de la famille et le parcours scolaire se fait parfois dans l'enseignement habituel, le plus souvent dans l'enseignement spécialisé. A l'âge adulte, les structures d'accueil sont difficiles à trouver en dehors de la famille et leur financement dépend en grande partie des communautés, des régions et du secteur privé et/ou caritatif.

A l'âge adulte, un vieillissement plus précoce et une maladie d'Alzheimer se manifestent plus fréquemment (Wisniewski *et al.*, 1985). Le risque de lithiase vésiculaire est 3,52 fois plus élevé que dans une population contrôle (Tyler *et al.*, 2004).

L'espérance de vie de ces personnes s'est nettement améliorée ces dernières décennies principalement depuis la prise en charge des problèmes de malformations cardiaques. L'âge médian du décès est actuellement de presque 60 ans (Zhu *et al.*, 2013 ; Englund *et al.*, 2013).

Le traitement étiologique de la T21 n'est pas disponible actuellement. Des essais *in vitro* de réduire au silence le chromosome supplémentaire ont été entrepris récemment. Ils ouvrent la porte au développement potentiel de la « thérapie chromosomique » (Jiang *et al.*, 2013). Des expériences sur des modèles animaux de souris suggèrent que le traitement prénatal du Syndrome de Down est un objectif qui pourrait être atteint (Guedj et Bianchi, 2013). Un diagnostic prénatal précoce pourrait d'ailleurs donner la possibilité de traiter le cerveau et d'améliorer les capacités cognitives postnatales des sujets atteints du syndrome (Guedj *et al.*, 2014).

2.2.1.2 Dépistage et diagnostic prénatals de la T21

Le dépistage et diagnostic prénatals ont pour objectif de permettre aux femmes enceintes et aux futurs parents de prendre des décisions ou d'agir en toute connaissance de cause quant aux options qui se présentent à eux, en leur fournissant des informations correctes sur la T21, les différentes procédures successives et les retombées sanitaires qui en découlent. Un conseil multi-étapes est donc un élément essentiel du dépistage et du diagnostic de la T21.

Dans le contexte belge actuel, un diagnostic prénatal invasif peut être effectué à la lumière des résultats d'un test de dépistage combiné (algorithme de probabilité fondé sur l'âge, un ensemble de tests sérologiques combinés et l'examen échographique (voir annexe 1). Il est rare qu'un test de diagnostic prénatal invasif soit directement effectué.

2.2.1.2.1 Le diagnostic prénatal chromosomique de la T21

La T21 est l'anomalie chromosomique la plus fréquente chez le nouveau-né. Le risque de T21 chez le fœtus augmente avec l'âge maternel (tableau 1, d'après Thompson et Thompson, 2007).

Tableau 1 Incidence du Syndrome de Down en fonction de l'âge maternel (d'après Thompson et Thompson, 2007).

Age maternel (ans)	A la naissance	Lors de l'amniocentèse (16 semaines)	Lors de la biopsie de villosités chorales (9-11 semaines)
15 - 19	1/1250	-	-
20 - 24	1/1400	-	-
25 - 29	1/1100	-	-
30	1/900	-	-
31	1/900	-	-
32	1/750	-	-
33	1/625	1/420	1/370
34	1/500	1/333	1/250
35	1/385	1/250	1/250
36	1/300	1/200	1/175
37	1/225	1/150	1/175
38	1/175	1/115	1/115
39	1/140	1/90	1/90
40	1/100	1/70	1/80
41	1/80	1/50	1/50
42	1/65	1/40	1/30
43	1/50	1/30	1/25
44	1/40	1/25	1/25
45 et plus	1/25	1/20	1/15

La différence entre l'incidence de la T21 lors du diagnostic prénatal et à la naissance résulte de la mortalité spontanée de ces fœtus durant la grossesse.

Le premier diagnostic prénatal chromosomique de la T21 date de 1968 (Valenti *et al.*, 1968). Pendant près de 50 ans, l'établissement d'un caryotype classique à l'examen au microscope des chromosomes a été la technique invasive de choix pour réaliser un diagnostic prénatal à partir des cellules cultivées du liquide amniotique ou d'une biopsie de villosités chorales. Un critère d'acceptation communément admis du diagnostic prénatal invasif est que le risque d'anomalie fœtale soit au moins aussi grand que le risque de fausse-couche ou d'autres complications liées à la procédure. Le risque de fausse-couche lié à la biopsie de villosités chorales et celui lié à l'amniocentèse est évalué différemment suivant les auteurs. Il dépend manifestement de l'expertise de la personne qui réalise la ponction, de son expérience et aussi du mode de présentation du fœtus. Le risque est évalué à environ 1/300, 1/200 ou même 1 % (Tabor *et al.*, 1986 ; Evans et Andriole, 2008).

L'analyse conventionnelle des chromosomes est très précise mais le temps nécessaire à son obtention est relativement long, de l'ordre de 10 à 15 jours, car elle nécessite une culture de cellules amniotiques ou villositaires. C'est pourquoi des méthodes plus rapides de détection des aneuploïdies pour les principaux chromosomes impliqués se sont développées grâce à différentes techniques que sont l'hybridation in situ fluorescente, la PCR (*polymerase chain reaction*) quantitative fluorescente et le MLPA (*multiple ligand dependent probe amplification*) (Shaffer et Bui, 2007 ; Cirigliano *et al.*, 2009 ; Boormans *et al.*, 2008). Ces techniques permettent de poser un diagnostic rapide de T21 en 48 à 72h et sont le plus souvent complétées par un caryotype conventionnel. Actuellement, le diagnostic prénatal invasif effectué par les analyses moléculaires rapides et conventionnelles des chromosomes tend à être supplanté par le caryotype moléculaire obtenu grâce aux biopuces d'ADN. Ces biopuces permettent d'analyser

les chromosomes à très haute résolution et de détecter de minuscules remaniements (duplication – délétion) invisibles au microscope mais responsables de malformations congénitales et de troubles du développement (Hillman *et al.*, 2011 ; Wapner *et al.*, 2012 ; Vetro *et al.*, 2012 ; Vanakker *et al.*, 2014).

2.2.1.2.2 Le dépistage échographique et sérique de la T21 (le « test combiné »)

Le dépistage avant la naissance d'une anomalie chromosomique présente chez un fœtus est une des principales indications du diagnostic prénatal.

Actuellement, cette recherche se réalise par une approche invasive, telle une ponction de villosités choriales (vers 11 semaines de gestation) ou une ponction amniotique (vers 15 semaines), ce qui expose à un risque faible mais réel de fausse-couche (0,5 à 1 %). La majorité des enfants nés avec le Syndrome de Down survient chez des mères âgées de moins de 35 ans et donc à moindre risque d'avoir un enfant porteur d'une T21, car le nombre de grossesses chez ces femmes est nettement plus élevé. On ne peut donc pas proposer un diagnostic invasif de routine chez ces femmes et différents tests de dépistage non invasifs ont été proposés jusqu'à présent.

Afin d'éviter ce risque au fœtus, des tests non invasifs ont été développés comme le *screening* du sérum maternel combiné à la mesure échographique de l'épaisseur du pli de la nuque ou clarté nucale (CN). De ce fait, l'on dépiste des épiphénomènes **indirects** (et non les anomalies chromosomiques elles-mêmes), ce qui entraîne une sensibilité et une spécificité diminuées.

Historiquement, le premier dépistage offert se déroule lors du second trimestre de la grossesse et il mesure 3 substances dans le sérum maternel : l'alphafoetoprotéine, la β -hCG (*human chorionic gonadotrophine*) et l'oestriol non conjugué, d'où l'appellation commune de triple test. Récemment, certains y ajoutent une 4^e substance, l'inhibine A.

Actuellement, ce dépistage se fait dès le 1^{er} trimestre de la grossesse. Il quantifie différents marqueurs sériques du sang maternel entre 11 et 13 semaines de grossesse et associe au calcul du risque l'échographie de la nuque fœtale qui mesure l'œdème sous-cutané aussi appelé CN (Snijders *et al.*, 1998). Les marqueurs sériques maternels mesurés sont la protéine plasmatique A associée à la grossesse (*pregnancy associated plasma protein A*, PAPP-A) et la sous-unité β libre de l'hCG. Ce dépistage combiné permet de détecter 85 à 90 % des fœtus porteurs de T21 avec un taux de dépistage faux positif de 5 % (Wald *et al.*, 2003 ; Malone *et al.*, 2005). Si le dépistage au 1^{er} et au 2^{ème} trimestre est effectué de manière **séquentielle** dans des centres dotés d'un système de qualité, sa sensibilité pour la trisomie 21 est évaluée à 95 % avec un taux de faux positifs de 5 % (Reddy et Menuti, 2006).

La plupart des femmes dont le résultat de dépistage est positif pour la trisomie 21 vont alors se soumettre à un test prénatal invasif qui montrera le plus souvent que leur fœtus possède des chromosomes normaux. En conséquence, un grand nombre de diagnostics invasifs effectués se révèlent, au final, non nécessaires.

Le recours au dépistage prénatal par le TC est élevé en Belgique (environ 60 % de l'ensemble des grossesses au premier trimestre et près de 20 % au deuxième trimestre). Les résultats du dépistage prénatal sont déterminés par une estimation de la probabilité de T21 basée sur un algorithme mathématique (voir annexe 1) qui utilise les résultats des marqueurs sériques, la mesure de la clarté nucale à l'échographie et l'âge de la mère. Les résultats de l'ensemble des tests (TC) sont réputés positifs si la probabilité d'une T21 dépasse un certain seuil de positivité. La valeur seuil utilisée en Belgique est soit de l'ordre de 1/300 (0,0033), soit 1/250 (0,0040). L'impact des différents seuils de positivité est tel qu'une valeur plus élevée (par exemple 1/250 contre 1/300) augmente la spécificité du TC mais en réduit la sensibilité, ce qui signifie que, d'une

part, moins de femmes enceintes recevront un résultat faussement positif (pour lequel un test invasif leur aurait été proposé), mais que d'autre part, moins de fœtus porteurs de T21 seront identifiés lors de cette procédure de dépistage.

Il n'existe pas de données relatives à la performance du TC en Belgique. Sur la base de résultats obtenus en Flandre, qui concernent près de 40% des tests combinés, la sensibilité du TC peut être estimée entre 0,70 et 0,85, tandis que sa spécificité avoisine 0,95.

Les paramètres de performance pour le dépistage et en particulier la sensibilité sont réputés faibles (Chitayat *et al.*, 2011). La mauvaise performance peut être attribuée à l'absence d'un système d'assurance de qualité en ce qui concerne la mesure de la clarté nucale à l'échographie. Le présent avis tient compte des valeurs estimées pour la SE et la SP pour différents seuils de positivité, telles que rapportées par Hulstaert *et al.* (2014) (par ex., la SE est de l'ordre de 0,7254 et la SP est 0,9503 pour la valeur seuil 1/300), ainsi que des meilleurs paramètres de performance pour le test (SE = 0,9100 ; SP = 0,9750) grâce à une meilleure qualité des données issues des mesures à l'échographie (communication orale De Catte).

2.2.1.2.3 *Diagnostic prénatal non-invasif (NIPD) / test prénatal non-invasif (NIPT) d'aneuploidie chromosomique fœtale*

Pour permettre la détection **directe** d'anomalies chromosomiques fœtales dans le sérum maternel, les recherches se sont ciblées initialement sur l'isolation (difficile) des (rares) cellules fœtales circulant dans le sang maternel. Au terme de nombreuses années de recherches intensives, moins de la moitié des grossesses de garçons pouvait être détectée par la détection de cellules masculines dans le sang maternel (Bianchi *et al.*, 2002).

En 1997, la découverte de cffDNA dans le sérum maternel a offert de nouvelles perspectives (Lo *et al.*, 1997). Cet ADN fœtal libre trouve son origine dans le trophoblaste et est détectable dans le sang maternel dès 5 semaines de gestation. Il disparaît endéans l'heure qui suit la naissance, contrairement aux cellules fœtales qui circulent plus longtemps dans le sang maternel (Lo *et al.*, 1998 ; Ingargiola *et al.*, 2003).

Des techniques permettant d'identifier le sexe fœtal ont été développées en étudiant l'ADN fœtal libre dans le cadre d'affections liées au sexe, d'identification du groupe sanguin rhésus D fœtal chez des mères rhésus D négatives et dans la recherche de mutations paternelles pour certaines affections autosomiques dominantes. Cependant, la faible quantité d'ADN fœtal dans le sang maternel, essentiellement constitué d'ADN maternel, compliquait le dépistage d'allèles fœtaux non hérités du père. En effet, l'ADN fœtal ne représente qu'un faible pourcentage de l'ADN total du sang maternel (environ 10 % durant le premier trimestre) (Lo *et al.*, 1998). Ceci impose des techniques de détection sensibles pour différencier un fœtus trisomique (porteur de 47 chromosomes) d'un fœtus normal si l'on analyse uniquement l'ADN dans le sang maternel car le chromosome fœtal surnuméraire n'aura qu'un faible effet sur l'ADN total présent dans le sang maternel.

Afin de distinguer l'ADN maternel et fœtal, les premiers tests étaient ciblés sur les variations alléliques entre la mère et l'enfant (Lo *et al.*, 2007b ; Tong *et al.*, 2006 ; Dhallan *et al.*, 2007). Cette approche a l'inconvénient d'être dépendante de la présence de polymorphismes génétiques sur certains *loci* du génome et n'est donc applicable qu'à des populations bien définies. Le développement de tests universels, indépendants des polymorphismes (basés sur la PCR digitale) s'est cependant heurtée à des difficultés techniques liées surtout au faible pourcentage d'ADN fœtal présent dans le sang maternel (Fan et Quake, 2007 ; Lo *et al.*, 2007b). Ces difficultés ont été surmontées par le développement d'une technologie de séquençage de nouvelle génération (NGS) aussi appelé séquençage à très haut débit. L'avantage de cette NGS

comparée à la technologie de séquençage de première génération correspond à la possibilité de séquencer simultanément, après une étape d'amplification clonale, des millions de fragments d'ADN (de ce fait aussi dénommée *Massively Parallel Sequencing* – MPS) au départ de très faibles quantités d'ADN et en utilisant un minimum de réactifs. La NGS permet donc, rapidement et moyennant des coûts raisonnables, de générer et d'analyser des millions de fragments (*reads*) et ainsi de multiplier par plus de 100 fois (*coverage*) la détermination de chaque nucléotide du génome. Ceci constituait la méthode idéale pour mesurer quantitativement et précisément de petites différences de concentration d'ADN fœtal dans le sang maternel.

En 2008, la NGS a été utilisée pour la première fois dans le NIPD/NIPT par deux groupes de recherche indépendants (Chiu *et al.*, 2008 ; Fan *et al.*, 2008). L'ADN du plasma maternel a été séquencé et l'origine des fragments obtenus (*reads*) déterminée (*mapped*) par comparaison avec le génome humain de référence. Ensuite, le nombre (relatif) de fragments par chromosome fut compté. Dans l'éventualité d'un fœtus trisomique, le nombre de fragments du chromosome surnuméraire était plus élevé (statistiquement significatif) que celui d'un fœtus diploïde normal. Compte tenu du fait que le chromosome 21 représente moins de 1,5 % du génome séquencé chez un individu normal, l'établissement d'une différence statistiquement significative entre un fœtus normal et un fœtus porteur de T21 nécessite l'analyse de plusieurs millions de fragments d'ADN. Chiu a démontré qu'un échantillon comportant en moyenne 2,3 millions de fragments séquencés (*reads*) permettait de diagnostiquer 100 % des fœtus porteurs de T21. Par contre, si l'échantillon ne comportait que 0,3 million, le taux de détection chutait à 79 % (Chiu *et al.*, 2011). Cette approche nécessite cependant un séquençage d'ADN extensif alors que seul un chromosome est d'intérêt (en l'occurrence, le chromosome 21). Ceci explique que des méthodes d'analyse ciblées (*targeted*) ont été développées pour remplacer les méthodes couvrant tout le génome (*whole genome approach*), plus coûteuses en temps et moyens. Cette *targeted approach* permet donc de ne pas analyser tout le génome mais de cibler certains chromosomes ou régions de chromosome (p.ex. les chromosomes 18 et 21). Plusieurs études ont montré que cette approche diminuait considérablement (de 5 à 10 fois) le nombre de fragments séquencés (*reads*) nécessaires pour poser avec précision le diagnostic de trisomie 18 ou 21 (Sparks *et al.*, 2012 ; Ashoor *et al.*, 2012a ; Norton *et al.*, 2012). Cette *targeted approach* offre l'avantage d'être plus rapide, réalisable sur des appareils NGS plus simples et par conséquent d'être supérieure en termes de coût-efficacité (Boon et Faas, 2013).

- NIPD ou NIPT ?

La question du test prénatal non invasif (NIPT) ou du diagnostic prénatal non invasif (NIPD) mérite d'être posée.

Par **test** prénatal non invasif, on entend l'évaluation non invasive de la santé fœtale et en particulier, l'étude de l'ADN libre circulant du fœtus dans le sang maternel. Un test de dépistage permet d'identifier les personnes susceptibles d'être atteintes. Un test de dépistage positif doit être confirmé par un test diagnostique. C'est notamment le cas pour l'évaluation de l'aneuploïdie fœtale : un test invasif doit être pratiqué pour confirmer tout NIPT positif. Actuellement, c'est le terme consacré pour le dépistage des aneuploïdies fœtales par l'analyse de l'ADN libre circulant dans le plasma maternel parce que ce test n'a pas encore atteint une exactitude diagnostique. L'argument principal en faveur de l'usage de l'ADN libre circulant du fœtus comme test diagnostique est le fait que le nombre de faux positifs devrait être moins élevé ou du moins équivalent à celui du test invasif.

Par **diagnostic** non invasif d'une affection fœtale, on entend le diagnostic posé sur un fœtus sans accès direct au tissu fœtal (ponction de villosités choriales ou amniocentèse). En conséquence, il n'y a pas de risque de fausse-couche liée à la procédure. Ce terme est actuellement utilisé de manière générale pour les diagnostics qui analysent l'ADN fœtal libre circulant dans le plasma maternel. Le résultat d'un test diagnostique non invasif (par exemple, la

détermination du sexe fœtal) est directement exploitable sur le plan clinique et il ne demande généralement pas confirmation par un test invasif. Le test de l'aneuploïdie fœtale actuel n'a pas encore atteint la même exactitude diagnostique que le test invasif.

Benn *et al.* (2013) ont revu un certain nombre de séries cliniques où a été étudié l'ADN libre fœtal dans le sang maternel et ils concluent que le NIPT est un test de dépistage hautement efficace mais ne peut pas remplacer un diagnostic prénatal invasif dans le cadre du diagnostic de T21 (Chiu *et al.*, 2011 ; Ehrich *et al.*, 2011 ; Palomaki *et al.*, 2011 ; Bianchi *et al.*, 2012 ; Ashoor *et al.*, 2012a ; Sparks *et al.*, 2012 ; Norton *et al.*, 2012 ; Palomaki *et al.*, 2012 ; Lau *et al.*, 2012 ; Nicolaidis *et al.*, 2012).

- NIPT pour les grossesses à haut risque ou pour toutes les grossesses ?

La plupart des études actuelles se sont centrées sur l'étude de l'ADN fœtal circulant dans les grossesses à haut risque d'aneuploïdie. Le taux de détection de la trisomie 21 s'est révélé de 99,3 % avec un intervalle de confiance de 95 % (98,2 à 99,8 %) et un taux de faux positifs de 0,16 % avec un intervalle de confiance de 95 % (0,08 à 0,31 %). Ceci est de loin supérieur à tous les protocoles antérieurs de dépistage de la trisomie 21 par le test combiné. Benn *et al.* (2013) estiment qu'étudier l'ADN fœtal libre circulant chez les femmes à haut risque de trisomie 21 suivi d'un test diagnostique confirmatoire invasif si le résultat du NIPT est positif ne modifiera probablement pas beaucoup le taux de détection mais réduira de façon drastique le taux de faux positifs (environ 300 fois). Dans leur conclusion, Mersy *et al.* (2013) déclarent que le NIPT remplacera probablement l'évaluation actuelle du risque de la T21 par les marqueurs sériques mais que des études prospectives plus importantes au sein d'une population de femmes à faible risque sont nécessaires avant son introduction dans un système de santé publique.

Plusieurs études ont été effectuées dans une population de femmes dont le risque pour une aneuploïdie n'était pas augmenté (Fairbrother *et al.*, 2013). Des résultats limités semblent montrer que le taux de détection est de 99 % avec un taux de faux positifs de l'ordre de 0,2 %. Des études plus récentes montrent la faisabilité du recours au NIPT pour le dépistage prénatal de T21 auprès de la population générale. Celui-ci affiche en effet une meilleure performance de test par rapport au dépistage standard (Bianchi *et al.*, 2014). Cette étude de 1914 femmes à faible risque de T21 a montré que le NIPT donnait un taux significativement plus bas de faux positifs que le *screening* des marqueurs sériques soit combiné ou non à la clarté nucale (0,3 % vs 3,6 % pour la T21). De plus, la valeur prédictive positive pour la T21 était supérieure au dépistage standard (45,5 % vs 4,2 %). La valeur prédictive négative était de 100 % (avec un intervalle de confiance de 95 % ; 99,8 à 100 %) (Bianchi *et al.*, 2014).

Un certain nombre d'échecs ont été notés dans l'étude de l'ADN fœtal car aucun ADN fœtal n'a pu être amplifié, par ex. lorsque la fraction fœtale (la proportion d'ADN fœtal par rapport à l'ADN circulant total) est insuffisante. La fraction fœtale est de préférence supérieure ou égale à 10% et est actuellement toujours supérieure à 4 %. L'âge gestationnel et le poids de la mère sont à mettre en relation avec ces échecs (Wang *et al.*, 2013 ; Ashoor *et al.*, 2012b ; Haghiac *et al.*, 2012).

Peu de données sont actuellement disponibles concernant le diagnostic de T21 chez des jumeaux. Des analyses complémentaires sont nécessaires pour évaluer la zygoté des jumeaux et il existe un risque de faux positifs quand un jumeau est normal et que l'autre décède avec une aneuploïdie (Canick *et al.*, 2012 ; Lau *et al.*, 2013 ; Futch *et al.*, 2013). Récemment, une étude portant sur 189 grossesses gémeillaires a montré la possibilité et l'exactitude du NIPT pour détecter la T21 (Huang *et al.*, 2014).

Le NIPT ne permet pas de dépister les fœtus porteurs de T21 en mosaïque et il peut se révéler faussement positif si le fœtus a des chromosomes normaux alors que les cellules du placenta sont trisomiques (Pan *et al.*, 2013 ; Wang *et al.*, 2013).

Enfin, une discordance entre un NIPT pathologique et un fœtus normal a été décrite dans un cas de cancer maternel (Osborne *et al.*, 2013).

- Les échecs et les contre-indications du NIPT

Actuellement, on peut distinguer les causes maternelles ou fœtales de contre-indications du NIPT.

Pour la mère, la présence de cellules ne correspondant pas au génome maternel initial tels :

- une thérapie par cellules souches, une immunothérapie, une transplantation d'organe chez la mère ;
- une transfusion de sang chez la mère juste avant le test ;
- un processus cancéreux tumoral chez la mère dont les cellules avec remaniements chromosomiques pourraient atteindre le flot sanguin et perturber ainsi l'analyse.

Pour le fœtus :

- une grossesse de jumeaux et/ou de haut rang (Conick *et al.*, 2012 ; Lau *et al.* 2013 ; Futch *et al.*, 2013 ; Huang *et al.*, 2014) ;
- une clarté nucale supérieure à 3,5 mm lors du premier trimestre de la grossesse ;
- des malformations du fœtus visibles à l'échographie à n'importe quel moment de la grossesse.

Ces deux derniers signes échographiques suggèrent en effet la possibilité d'une autre anomalie chromosomique qui nécessite un conseil génétique et la réalisation éventuelle d'une analyse diagnostique invasive (Devers *et al.*, 2013 ; Vanakker *et al.*, 2014).

Suivant les données de la littérature, les échecs du NIPT se situent entre 0,7 et 6 %. Les raisons techniques les plus fréquemment rapportées sont un prélèvement sanguin insuffisant, un délai trop long entre le moment du prélèvement et la réception au laboratoire, un problème à l'extraction d'ADN ou un problème au niveau du séquençage. Au niveau de la femme enceinte, il est préférable d'obtenir une fraction d'ADN fœtal supérieure ou égale à 10 %, tandis que la limite inférieure est actuellement de l'ordre de 4 %. C'est pourquoi il ne faut pas prélever trop tôt durant la grossesse le sang chez la mère : le moment optimal se situe après 11 semaines de grossesse. L'obésité maternelle est également un facteur qui réduit la fraction fœtale de l'ADN récupéré.

2.2.2 Le cadre de mise en œuvre du NIPT pour le screening prénatal de la T21 en Belgique

2.2.2.1 La sélection des paramètres pour réaliser le NIPT et les conséquences des différents scénarios

Vu le manque de paramètres observables évaluant le test combiné dans notre pays, il n'est pas possible d'effectuer une comparaison avec l'introduction du NIPT et nous avons été amenés à effectuer des scénarios qui reposent sur différentes suppositions théoriques concernant les paramètres du test combiné. Le présent avis tient compte des valeurs estimées pour la SE et la SP pour différents seuils de positivité, telles que rapportées par Hulstaert *et al.* (2014) (par ex. pour la valeur seuil 1/300, la SE est de l'ordre de 0,7254 et la SP est 0,9503), ainsi que des meilleurs paramètres de performance pour le test (SE = 0,9100 ; SP = 0,9750) grâce à une meilleure qualité des données issues des mesures à l'échographie (communication orale De Catte). En ce qui concerne les résultats du NIPT, la majorité concerne des populations à haut risque et, plus récemment, les données de la littérature nous informent sur les femmes enceintes de la population générale. Dans les 2 cas, les SE (se situant de 0,9930 à 1) et SP (0,9970 à 0,9984) sont nettement plus grandes que pour TC. Dans les scénarios, la SE et la SP du NIPT utilisées sont respectivement de l'ordre de 0,9930 et de 0,9970.

Afin de simuler l'introduction du NIPT dans le dépistage et/ou le diagnostic prénatal de la T21 en Belgique, plusieurs scénarios théoriques et leur impact en matière de santé ont été esquissés ci-dessous.

Le détail de l'ensemble des scénarios est repris à l'annexe 2 ; un aperçu comparatif des scénarios décrits figure dans le tableau 2. Pour l'ensemble des scénarios, nous avons utilisé les données suivantes :

- 100.000 grossesses au Trim 1 ;
- prévalence de la T21 (Trim1) : 0,0024 (1/416) ;
- taux de fausses-couches liées au tests invasifs : 0,01.

Scénario 1 esquisse la pratique actuelle avec le test combiné (seuil de positivité 1/300 ; SE 0,7254 et SP 0,9503) ; le scénario 1B (voir annexe 2) avec une meilleure SE (0,9100) et SP (0,9750). Une simple amélioration de la SE oriente un plus grand nombre de patientes vers un test invasif (174 contre 218), dont tous seront réellement positifs. Une SP plus élevée réduit le nombre de faux positifs (4958 contre 2494). Dans le TC plus performant, le nombre de tests invasifs est moins élevé (5132 contre 2712) avec un rapport détection/fausse-couche plus élevé (3,4:1 contre 8,0:1).

Dans les scénarios 2, 3, 4 et 5, le NIPT est proposé comme test secondaire, c'est-à-dire après un test combiné positif avec différentes valeurs de seuils (respectivement 1/300, 1/600 et 1/1200 pour les scénarios 2, 3 et 4) ; alors que dans le scénario 5, la qualité du test est considérablement améliorée pour le seuil de positivité de 1/300 (voir scénario 1B). Le changement du seuil de 1/300 vers 1/1200 augmente la SE et réduit la SP, sans affecter la qualité intrinsèque du test. L'introduction du NIPT comme test secondaire réduit la SE globale et augmente la SP globale par rapport aux paramètres des tests primaires.

- Dans le scénario 2, le nombre de fœtus porteurs de T21 détectés diminue plutôt qu'augmenter du fait de la moindre SE, mais le nombre de tests invasifs chute de manière drastique.
- Les scénarios 3 et 4 permettent la détection d'un plus grand nombre de fœtus porteurs de T21 par rapport à la pratique actuelle.
- Dans le scénario 5, la qualité du TC, qui est le test primaire, est améliorée. Davantage de fœtus porteurs de T21 sont identifiés et moins de femmes sont orientées, à tort, vers un

NIPT. Le résultat net de la combinaison du TC et du NIPT est le nombre de fœtus porteurs de T21 détectés plus élevé et le moindre nombre de fœtus porteurs de T21 non identifiés. Dans ces conditions, le rapport détection/fausse-couche est élevé (108:1).

- Dans le scénario 6, le NIPT est offert comme test de dépistage primaire. Dans ce cas, il y a un peu plus de tests invasifs par rapport aux scénarios 2, 3, 4 et 5 mais le nombre de fœtus porteurs de T21 détectés est de loin supérieur à la pratique actuelle (scénario 1A) et meilleur par rapport aux autres scénarios 2 à 5.

Tableau 2 Tableau comparatif des différents scénarios

	SCEN1	SCEN 2	SCEN3	SCEN4	SCEN5	SCEN6
seuil de positivité	1/300	1/300	1/600	1/1200	1/300	aucun
SE TC	0,7254	0,7254	0,8099	0,8521	0,9100	n.a.
SP TC	0,9503	0,9503	0,9088	0,8449	0,9750	n.a.
SE NIPT	n.a.	0,9930	0,9930	0,9930	0,9930	0,9930
SP NIPT	n.a.	0,9984	0,9984	0,9984	0,9984	0,9984
PPV	0,0339	0,9558	0,9324	0,8904	0,9818	0,5980
Test combiné						
nombre T21	174	174	194	205	218	-
nombre faux positifs	4.958	4.958	9.098	15.473	2.494	-
nombre faux négatifs	66	66	46	35	22	-
NIPT après TC positif	-	5.132	9.292	15.677	2.712	100.000
nombre T21	-	173	193	203	216	238
nombre faux positifs	-	8	14	25	4	160
nombre faux négatifs	-	67	47	37	24	2
Tests invasifs	5.132	181	207	228	220	398
nombre de fausses-couches iatrogènes	51	2	2	2	2	4
nombre de fausses-couches évitables	50	0	0	0	0	2
rapport détection/fausse-couche	3,4:1	86:1	96:1	102:1	108:1	60:1
Différence par rapport au SCEN 1						
nombre de tests invasifs	-	- 4.951	- 4.925	- 4.904	-4.912	- 4.734
nombre T21	-	- 1	19	29	42	64

Trim 1 : 100.000 grossesses ; prévalence T21 : $p = 0,0024$ (1/416) ; rapport tests invasifs/fausses-couches : 0,01

TC = test combiné ; NIPT = *non-invasive prenatal test* (test prénatal non invasif) ; SE = sensibilité ; SP = spécificité ; PPV = *positive predictive value* ; NPV = *negative predictive value*

Ces différents scénarios permettent donc de valider l'introduction du NIPT pour les femmes enceintes et de discuter des différentes procédures.

L'introduction du NIPT peut être soit secondaire au TC soit comme test primaire sans TC. Les deux approches entraînent une réduction substantielle des tests invasifs (en utilisant une population théorique de 100.000 grossesses avec une incidence de T21 de 0,0024 et suivant le

scénario utilisé, la diminution passe de plus de 5.132 IVT à environ 181 à 220 IVT lorsque le NIPT est proposé comme test secondaire et à 398 IVT lorsque le NIPT est proposé comme test primaire.

L'introduction du NIPT diminue également le nombre de faux négatifs suivant les différents scénarios et passant de 67 à 24 faux négatifs lorsque le NIPT est un test secondaire et à 2 faux négatifs quand le NIPT est un test primaire.

Le scénario 5 montre clairement l'importance d'une meilleure performance du TC.

2.2.2.2 Comparaison des avantages et des inconvénients du NIPT comme test secondaire ou primaire

2.2.2.2.1 NIPT comme test secondaire après TC

Avantages :

- plus grande diminution du nombre d'IVT (bien que la différence ne soit pas substantielle) ;
- valeur prédictive positive nettement plus grande (entre 0,89 à 0,98 vs. 0,60 pour le NIPT primaire) : cette situation est due au fait que le NIPT est pratiqué uniquement chez les femmes dont le TC est positif, ce qui augmente sensiblement la spécificité nette des 2 tests consécutifs ;
- petit nombre de NIPT (entre 2.700 à 16.000 tests suivant les scénarios).

Inconvénients :

- manque de standardisation du TC (comme test initial) avec une grande variabilité attendue dans la qualité des résultats obtenus : une meilleure standardisation et qualité de l'examen échographique permettrait d'apporter une solution à cette limitation (cf. le scénario 5) ;
- plus grand nombre de faux négatifs : ce nombre diminue à mesure que la SE du TC augmente, mais n'atteint jamais le même niveau qu'un test NIPT primaire.

2.2.2.2.2 NIPT comme test primaire

Avantages :

- ne dépend pas d'un test préalable avec une qualité variable et inconnue en Belgique ;
- nombre de faux négatifs proche de 0.

Inconvénients :

- nombre extrêmement élevé de NIPT proche de la population totale de femmes enceintes ;
- par rapport à l'utilisation du NIPT comme test secondaire, la diminution du nombre de tests invasifs pratiqués est un peu plus faible ;
- nombre plus élevé des faux positifs, ce qui entraîne une valeur prédictive positive un peu plus faible.

2.2.2.2.3 Conclusion

- L'introduction du NIPT sous chacune de ces deux formes, à savoir comme test secondaire ou primaire, améliore de manière substantielle le dépistage prénatal de la T21. Les résultats sont les suivants :
 - une diminution substantielle (plus de 90 %) du nombre d'IVT pratiqués ;

- une augmentation des fœtus porteurs potentiels de T21 identifiés grâce à une valeur prédictive positive sensiblement plus élevée.
- L'utilisation du NIPT comme test diagnostique unique pour la T21 ne peut être préconisée en raison du nombre de faux positifs obtenus pour la valeur de SP utilisée dans le cadre des scénarios.
- L'utilisation du NIPT comme test primaire dans le dépistage prénatal :
 - génère un nombre de faux positifs plus élevé pour la valeur de SP utilisée dans le cadre des scénarios. L'orientation de ces cas faussement positifs vers un test invasif aboutit à un nombre potentiellement plus élevé de fausses-couches évitables parmi ces grossesses par rapport aux scénarios dans lesquels le NIPT est utilisé pour le dépistage secondaire. Néanmoins, la différence absolue est très faible et n'est pas pertinente sur le plan clinique, même dans le scénario conservateur utilisé, dans lequel le taux élevé de fausses-couches est de l'ordre de 0,01.
 - aboutit au nombre le plus bas de fœtus porteurs de T21 non identifiés par le dépistage prénatal.
- Le recours au NIPT comme test secondaire à l'issue d'un TC positif a pour conséquence :
 - une baisse substantielle du nombre de tests invasifs pratiqués. La modification artificielle opérée dans les paramètres de performance du TC en changeant le seuil de positivité pour l'orientation vers un NIPT de 1/300 à 1/1200 se traduit par une augmentation globale de la SE sans grande perte en SP de l'approche combinée (NIPT après le test actuel). Le rapport détection/fausse-couche peut être utilisé pour identifier le seuil de positivité optimal.
 - La valeur ajoutée du TC comme test préalable au NIPT reste discutable compte tenu du niveau réel de la performance intrinsèque du TC. Cependant l'amélioration de la qualité du TC actuel et plus particulièrement du niveau des performances intrinsèques au test de l'examen échographique est nécessaire pour maintenir le TC comme test primaire dans la batterie de tests de dépistage prénatal de la T21 (TC suivi par le NIPT (voir le scénario 5)).

Le test prénatal de la T21 peut être organisé en introduisant le NIPT comme test primaire suivi par un test invasif après un résultat positif. Cependant, le NIPT ne peut pas remplacer le suivi actuel des grossesses étant donné que celui-ci ne recherche que certaines anomalies chromosomiques, alors que de nombreuses autres anomalies prénatales peuvent se produire et être décelées notamment grâce à l'examen échographique. Étant donné que dans la pratique, un examen échographique s'impose pour d'autres indications et que le temps requis pour évaluer les résultats du NIPT s'élève à 1 à 2 semaines, il est peu probable que NIPT pourra être réalisé sans échographie préalable ou simultanée.

2.2.2.3 Conditions préalables à l'introduction du NIPT

2.2.2.3.1 *L'information et le conseil génétique en cascade*

Le conseil donné aux femmes enceintes et futurs parents est une procédure qui se déroule aux différentes étapes du diagnostic et avant l'initiation de chaque étape (Devers *et al.*, 2013). L'information qui précède toute détection de la T21 peut être donnée par le personnel médical et paramédical de première ligne avec le support de feuillets d'informations et de sites internet disposant du label qualité de l'information scientifique HON (*Health on the Net*)¹.

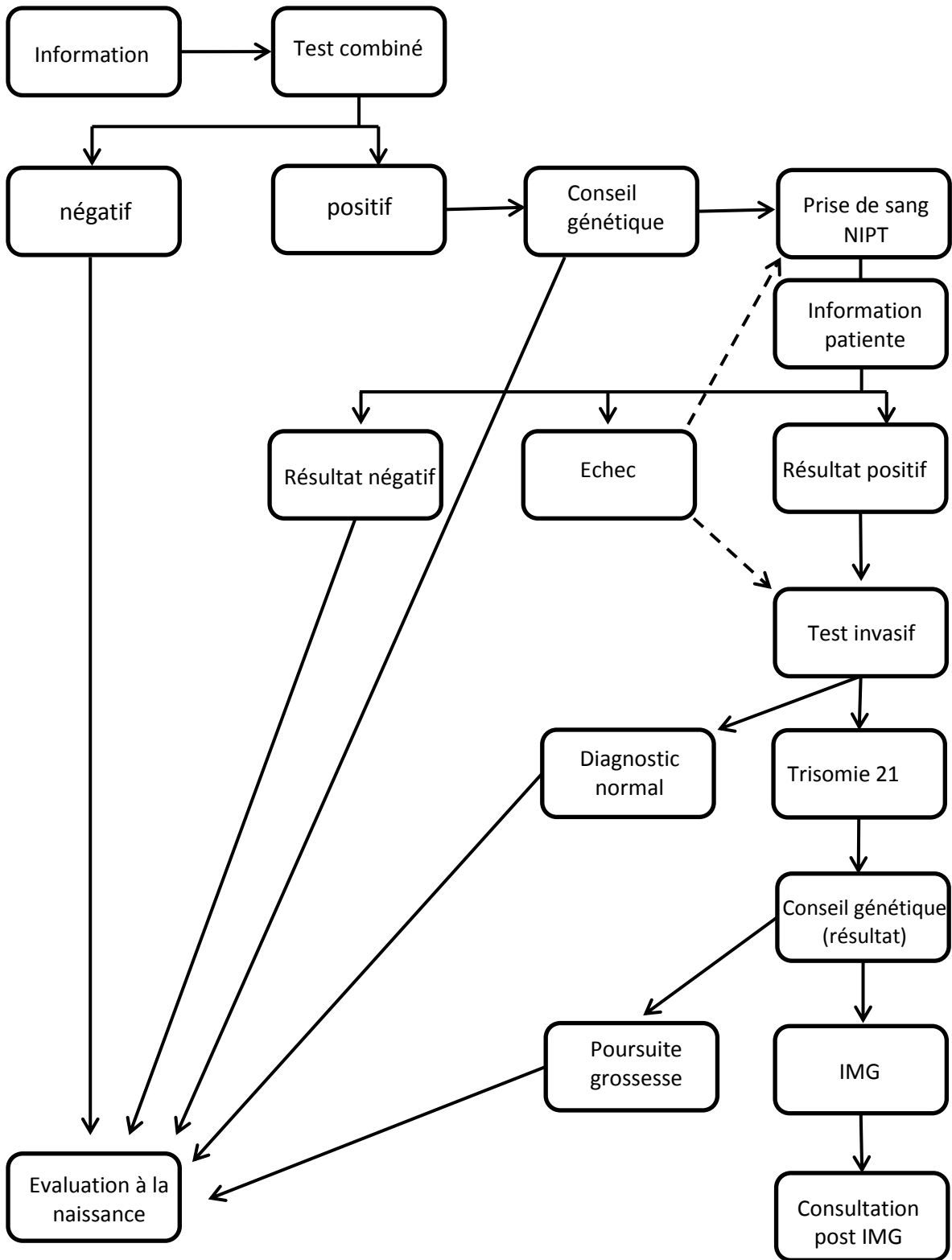
Le contenu de l'information doit être clair et précis pour éviter tout malentendu (Gregg *et al.*, 2013). Les objectifs du test et ses limites, les motifs des différentes étapes, les options après chaque test, les avantages et les inconvénients de chaque procédure, les contre-indications et les possibilités d'échecs seront clairement présentés (Benn *et al.*, 2013). L'information doit permettre à la femme enceinte et aux futurs parents de prendre une décision en toute connaissance de cause et sans ressentir de pression quant aux différentes options qui se présentent avant et après chaque étape du processus de dépistage. Un exemple de la manière dont ces informations et ce conseil peuvent être fournis en cascade est proposé dans la figure 1.

Dans le cadre d'une grossesse avec un suivi médical classique (TC au 1^{er} ou 2^e trimestre) : après information à la femme enceinte et aux futurs parents, si les résultats du TC indiquent que la probabilité d'un fœtus porteur de T21 dépasse le seuil de positivité, le NIPT est proposé et une prise de sang est effectuée chez la mère avec son consentement.

- Si le NIPT suggère un Syndrome de Down et après un conseil génétique, un diagnostic prénatal invasif est proposé et, selon l'avis du Conseil, devrait être effectué avant toute éventuelle décision d'interruption de grossesse.
- Si le NIPT ne détecte pas la présence d'un fœtus porteur de T21, le suivi médical de la grossesse redevient classique, une fois l'information donnée à la femme enceinte et aux futurs parents.

¹ <https://www.hon.ch/>

Figure 1 : Un exemple d'information et conseil génétique en cascade (sur la base des scénarios 2 à 5).



2.2.2.3.2 Les critères de qualité

A l'heure actuelle, nous ne possédons pas en Belgique d'une information systématique à propos des paramètres utilisés pour l'algorithme du test combiné (TC) basé sur les marqueurs sériques, l'échographie fœtale et l'âge maternel. Il existe très vraisemblablement une très grande variabilité étant donné l'absence de standardisation et de contrôle de qualité sur les résultats de l'échographie. Le seuil du résultat du test combiné qui entraîne une procédure invasive peut varier entre 1/250 et 1/300. Par exemple, pour une $p(T21 | \text{pos TC}) \geq 0,0033$ (1/300) aux Pays-Bas la SE du test et sa SP sont connues et estimées à SE (0,85 – 0,95) / SP (0,93 – 0,97) (Health Council of the Netherlands, 2013). Par contre une estimation en Belgique donnerait une performance du test plus faible : SE (0,70 – 0,85)/SP (0,95). En plus, un TC faussement négatif avec une SE faible entraîne une plus grande probabilité de T21 chez les femmes qui ont un test négatif. Par exemple, suivant une SE de respectivement 0,75 et 0,85, avec une prévalence au 1^{er} trimestre de T21 = 0,0024, cette probabilité (*negative predictive value*) est de 0,0076 par rapport à 0,0038 ($p(T21 | \text{neg TC}, SE : 0,75 ; SP : 0,95) = 0,00076$ (1/1587) ; $p(T21 | \text{neg TC}, SE : 0,85 ; SP : 0,95) = 0,00038$ (1/2632), voir à l'annexe 2 les scénarios 1 et 4).

La SE globale des tests consécutifs est toujours inférieure à la SE du premier test. L'introduction du NIPT comme test secondaire ne devrait pas influencer négativement la valeur prédictive négative. Cela signifie que les performances au test pour le NIPT devraient être telles que $p(T21 | \text{neg TC} + (\text{NIPT} | \text{pos TC}))$ est inférieure ou égale à 0,00076.

Les critères de qualité portent sur l'ensemble du processus, y compris la mise à disposition des informations et du conseil génétique.

La performance du TC en Belgique est variable et pourrait être médiocre. La valeur ajoutée du TC comme test préalable au NIPT reste dès lors discutable si aucune amélioration n'intervient au niveau de la performance au test intrinsèque du TC, surtout en ce qui concerne les mesures à l'échographie. Pour conserver le TC comme premier test dans la batterie de tests de dépistage prénatal de la T21 (TC suivi par le NIPT), il est essentiel que des mesures soient prises pour améliorer la qualité globale de l'échographie obstétrique. Cet objectif peut être réalisé par le biais d'une formation continue et la mise en place d'un programme d'accréditation pour les échographistes dans le domaine du dépistage prénatal et en limitant le remboursement aux tests effectués dans des centres accrédités.

Étant donné que l'introduction du NIPT signifiera que le nombre de tests invasifs escompté diminuera considérablement, il est également indiqué de prendre les mesures nécessaires pour assurer la qualité du test invasif et de la sorte, maintenir le nombre de fausses-couches iatrogènes à un niveau minimum. Cet objectif peut être atteint grâce à un programme d'accréditation ainsi que la réalisation des tests invasifs dans des centres accrédités.

2.2.2.3.3 Procédures de prescription, lignes directrices

Étant donné que le NIPT ne peut être envisagé sans tenir compte des autres aspects du suivi prénatal ainsi que les techniques qui y sont appliquées, y compris l'échographie, le médecin-prescripteur du test doit, selon le Conseil, posséder les compétences *ad hoc* et donc travailler dans un des centres de gynécologie et d'obstétrique reconnus ou dans un centre de génétique reconnu.

Des procédures et des lignes de directrices univoques doivent être formulées par une association mixte composée du Collège des médecins pour le Centre de Génétique humaine (AR du 26.11.2012 publié au Moniteur Belge le 12.01.2012), du Groupement des Gynécologues

Obstétriciens de Langue Française de Belgique (GGOLFB) et de la *Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie* (VVOG).

2.2.2.3.4 *Système de suivi du processus de dépistage et retombées sanitaires*

A l'heure actuelle, il est difficile d'évaluer quel est l'impact éventuel de l'introduction du NIPT, compte tenu de l'absence de données de base systématiques. L'introduction de nouvelles procédures doit être accompagnée par la mise en place d'un système de suivi qui permet de surveiller individuellement la performance des différents tests en Belgique. Cela implique également le suivi des retombées sanitaires du dépistage prénatal.

2.2.2.3.5 *Gestion de la capacité pour la réalisation du NIPT*

A l'heure actuelle, un certain nombre de prélèvements permettant une analyse du génome du patient est adressé à l'étranger. Envoyer du matériel génomique de toute une population et d'une génération n'est pas acceptable car il n'y a aucune garantie quant à l'utilisation du génome maternel et fœtal dans des pays qui n'ont pas la même législation, ni les mêmes règles déontologiques et éthiques que notre pays. L'offre systématique du *screening* prénatal non invasif ne pourra donc s'effectuer que si elle est réalisable dans notre pays.

Au vu du matériel génétique disponible dans les échantillons sanguins et de son caractère global pour le *screening* de la population, le NIPT est un test génétique qui devra donc être pratiqué par des centres de génétique belges reconnus (AR, 1987 ; AM 1988 ; AM 1989) et ce afin de garantir le traitement déontologique et éthique du matériel génétique de la population belge. De plus, les laboratoires concernés devront acquérir une accréditation BELAC (l'Organisme belge d'Accréditation).

Il faut encore un peu de temps, qui peut d'ailleurs être très court, pour développer ce test que certains centres ont déjà la capacité d'offrir et que d'autres centres mettent au point pour la fin 2014. Le nombre d'analyses qui pourra alors être fait permettra dans un premier temps de répondre à la phase pilote qui évaluera en parallèle les résultats du NIPT et du TC.

En outre, il convient de veiller suffisamment à la formation et la centralisation nécessaires dans des centres accrédités en ce qui concerne les différents éléments de ce processus (cf. paragraphe 2.2.2.3.2 "Critères de qualité").

- information et conseil ;
- examen échographique ;
- procédures de tests invasifs ;

2.2.2.3.6 *Introduction dans le système des soins de santé*

L'introduction du NIPT se fera de préférence après une phase pilote qui devrait être organisée grâce à un projet commun du Collège des médecins pour le Centre de Génétique humaine, du GGOLFB et du VVOG.

Suivant l'article 8 de l'AR (1999) relatif à l'évaluation qualitative de l'activité médicale dans les hôpitaux, le Collège devra procéder :

1. à l'élaboration, sur base consensuelle, d'indicateurs de qualité et critères d'évaluation relatifs à une pratique médicale adéquate du NIPT ainsi que leurs résultats ;

2. à la mise en œuvre d'un modèle d'enregistrement informatisé et d'un rapport type. Cette phase pilote pourrait être réalisée en collaboration avec l'Institut scientifique de Santé Publique (ISP).

Cette phase pilote doit mener à :

- une meilleure identification des lignes directrices, tant en ce qui concerne l'information et le conseil que les procédures cliniques et en laboratoire ;
- le recours à l'offre modernisée par les femmes enceintes :
 - motivation ;
 - accès et inégalités en matière de soins de santé ;
 - *health literacy* ;
 - impact sur le processus décisionnel.
- la définition des paramètres de suivi des processus et la qualité ainsi que la préparation d'un suivi continu ;
- la définition des paramètres de performance ;
- la définition du rôle du test sérologique suite à l'introduction du NIPT.

L'avis présenté par le Conseil de la Santé des Pays-Bas recommande également de collecter les données durant l'introduction pilote du NIPT (2013).

2.2.2.3.7 Aspects éthiques et légaux

Qu'est-ce qu'un test génétique ?

Ce terme recouvre souvent différentes notions et une définition précise est importante si on considère l'aspect légal des champs qu'il recouvre à savoir la confidentialité et la vie privée, la protection des données, les biobanques, les assurances, les lois du travail et la médecine d'expertise. C'est pourquoi certains proposent de différencier les tests génétiques cliniques p.ex. un examen clinique, des analyses en laboratoire et de l'information génétique, qui comprend notamment l'interprétation des deux tests précités (Varga *et al.*, 2012).

La « convention pour les Droits de l'Homme et la biomédecine » (ou convention d'Oviedo) a été ratifiée jusqu'à présent par 28 pays européens mais la Belgique ne l'a pas signée. Le protocole additionnel concernant les tests génétiques pour raison de santé (Council of Europe, 2008) établit les normes de qualité relatives au service de génétique, l'information préliminaire et le consentement, le conseil génétique et le dépistage dans la population et utilise des concepts de validité clinique et d'utilité des tests génétiques. C'est le premier instrument international qui régit, d'un point de vue légal, les tests génétiques pour raison de santé (Lwoffl, 2009). Le CSS recommande que la Belgique ratifie à son tour cette convention.

L'implémentation de technologies médicales innovantes peut soulever des dilemmes éthiques légaux et sociaux sans précédent. Ceci concerne en particulier le diagnostic prénatal. Le point de vue du médecin et des femmes enceintes et futurs parents peut parfois différer (Williams *et al.*, 2005).

Les problèmes éthiques soulevés par le diagnostic prénatal concernent :

- les problèmes psychosociaux d'un résultat de dépistage faussement positif ;
- les questions liées à la communication des résultats dans la famille ;
- les questions liées à la découverte de résultats non attendus ;
- les questions éthiques face au choix informé et/ou au consentement éclairé ;
- l'information et le conseil nécessaire aux patients et à leur famille ;
- les questions de vie privée et de confidentialité ;
- le droit d'avoir accès aux technologies des tests disponibles ;

- les questions de considération d'équité par exemple dans l'accès au programme de dépistage ;
- les questions liées à l'acceptabilité de l'interruption de grossesse et la discrimination sociale associée avec une diminution de la prévalence de certaines conditions (Potter *et al.*, 2009).

En 2013, le comité d'éthique allemand s'est prononcé sur l'introduction des tests génétiques en médecine clinique (Deutscher Ethikrat, 2013). La même année, *the Health Council of the Netherlands* et le Comité Consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé en France donnaient leur avis relatif aux tests génétiques fœtaux sur sang maternel.

Ces avis estiment que le dépistage de la T21 chez les femmes à haut risque pourrait voir son efficacité singulièrement renforcée par la mise en place du test génomique fœtal sur sang maternel, ce qui permettrait d'éviter la grande majorité des tests diagnostiques invasifs nécessaires à la confirmation du diagnostic, gestes invasifs qui présentent des risques pour le fœtus et parfois pour la mère.

Le Comité français estime que la mise en place de ce test pourrait être proposée en première intention de dépistage, si sa pertinence scientifique se confirme, à l'ensemble des femmes enceintes. Les limites de cette mise en place sont d'ordre technique, organisationnel et financier plus qu'éthique. D'un point de vue sociétal cependant, la question de la stigmatisation du handicap et de son poids économique et social est soulevée. C'est ce que craignent aussi McCabe et McCabe en 2011 qui décrivent la pression exercée par certaines compagnies d'assurance ou celle qui pourrait être observée dans certains états des Etats-Unis pour limiter les choix reproductifs des parents, ce qui correspond de fait à l'eugénisme.

C'est pourquoi, il est indispensable d'informer valablement les femmes enceintes et futurs parents et de maintenir le soutien et les ressources à celles qui refusent le test prénatal ou qui poursuivent une grossesse dont le fœtus est atteint d'une malformation ou d'un Syndrome de Down (Hui et Bianchi, 2013).

L'avis éthique des Pays-Bas s'inquiète quant à lui des désavantages potentiels que pourraient constituer les NIPT « de routine ». Ceci pourrait avoir pour effet que les femmes enceintes et leurs conjoints ne réalisent pas que les résultats de ces tests peuvent entraîner des choix difficiles. Le test de routine, si le NIPT est effectué en première ligne, pourrait mettre sur la femme enceinte un poids lourd à porter et une responsabilité de futur parent difficile à supporter psychologiquement.

Une question inévitable concerne encore les possibilités futures du dépistage non-invasif du génome fœtal à savoir sur quels critères décider d'un dépistage et qui prendra cette décision. Présenter le but du dépistage non-invasif comme le fait de fournir des choix reproductifs éclairés paraît donc vraiment simpliste.

Dans le monde des humains, existe-t-il un écart net entre ce qui est normal et ce qui est différent ? Quelles sont les normes qui seront considérées comme acceptables par les futurs parents et par la société ?

La législation belge prévoit dans la loi sur les droits du patient (Moniteur Belge 26.09.2002) que le patient a droit, de la part du praticien professionnel, à toutes les informations qui le concernent et peuvent lui être nécessaires pour comprendre son état de santé et son évolution (art. 7). En outre, la loi précitée prévoit également que le patient a le droit de consentir librement à toute intervention du praticien professionnel moyennant information préalable (art. 8).

La loi relative à l'interruption de grossesse du 9 avril 1990 (Moniteur Belge 05.04.1990) dépénalise l'interruption de grossesse au-delà de 12 semaines de conception lorsqu'il est certain que l'enfant à naître sera atteint d'une affection d'une particulière gravité et reconnue comme incurable au moment du diagnostic.

L'ensemble de ces questions et d'autres feront d'ailleurs l'objet d'un avis ultérieur détaillé du Comité Consultatif de Bioéthique de Belgique (CCBB).

3. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Conclusion

Le dépistage prénatal des anomalies fœtales offre aux intéressés (femmes enceintes et futurs parents) l'opportunité de disposer d'informations pertinentes sur la base desquelles ils pourront décider de poursuivre ou interrompre la grossesse. Dans le premier cas, ils auront l'occasion de se préparer à la naissance d'un enfant malade ou handicapé tandis que dans le second, ils pourront éviter une telle naissance.

La possibilité d'un dépistage non invasif d'anomalies chromosomiques (telles que la T21) devrait mener à une amélioration du dépistage prénatal actuel.

Le NIPT possède deux avantages par rapport aux techniques actuelles :

- Tout d'abord, il réduit le nombre de diagnostics invasifs (biopsie de villosités chorales et amniocentèses qui sont des procédures contraignantes, avec un risque de fausses-couches de 0,5 à 1 %). Cela se traduirait par une augmentation du nombre de cas de T21 identifiés par rapport au nombre de fausses-couches induites.
- Ensuite, l'introduction du NIPT devrait réduire le nombre de cas faussement négatifs qui sont la conséquence de la variabilité de la SE des tests combinés utilisés dans notre pays.

Le NIPT peut être inclus dans la procédure du dépistage prénatal de la T21 et ce pour l'ensemble des femmes enceintes. Cette méthode non invasive et sans risque tant pour le fœtus que pour la femme enceinte peut être réalisée dès la fin du premier trimestre de la grossesse et doit être validée par un diagnostic prénatal invasif en cas de résultat pathologique et après un conseil génétique à la mère et aux futurs parents.

Recommandations

Au vu de ces données, le CSS recommande :

1. L'introduction du NIPT, tant à titre de test primaire que secondaire (test effectué à la suite et sur la base des résultats du test combiné), car il constitue une amélioration majeure dans le dépistage prénatal de la T21. Pour un seuil de positivité identique, il permet de réduire de manière substantielle le nombre de tests invasifs réalisés. En outre, la détection précoce de la T21 est comparable lorsque le seuil de positivité est maintenu tel quel. Elle est meilleure lorsque les paramètres de qualité du TC sont améliorés (en abaissant le seuil de positivité dans l'algorithme du TC sans en augmenter la qualité intrinsèque). Le NIPT peut être proposé à toutes les femmes enceintes. Une limitation du NIPT aux grossesses à risque n'est pas indiquée.
 - Le recours au NIPT comme test de dépistage prénatal primaire de la T21 permet d'obtenir le plus petit nombre de fœtus porteurs de T21 non identifiés par le dépistage. En revanche, le nombre de tests invasifs et le nombre de résultats faussement positifs pour lesquels un test invasif sera proposé à la femme enceinte est supérieur à celui obtenu lorsque le NIPT est pratiqué comme test secondaire. Néanmoins, ce chiffre demeure nettement inférieur à la situation actuelle et la différence avec le NIPT comme test secondaire n'a aucune pertinence sur le plan clinique.
 - Le recours au NIPT comme test secondaire, consécutif à un TC positif, permet d'obtenir la plus forte diminution quant au nombre de tests invasifs pratiqués. En revanche, le nombre de fœtus porteurs de T21 identifiés par le dépistage ne sera pas nécessairement plus

élevé et sera toujours inférieur au nombre de fœtus porteurs de T21 identifiés lorsque le NIPT est utilisé comme test primaire.

2. La valeur ajoutée du NIPT comme test secondaire, consécutif au TC, est limitée par la performance relativement moins élevée du TC, et plus particulièrement celle de l'échographie. Le Conseil recommande donc de compenser partiellement cette limitation en améliorant la qualité de l'échographie.
3. Le test prénatal de la trisomie 21 peut être organisé en introduisant le NIPT comme test primaire suivi par un test invasif après un résultat positif.

Une comparaison entre le dépistage prénatal actuel de la trisomie et l'utilisation du NIPT justifie de préconiser ce dernier. Il sera réalisé de préférence comme test primaire. Par rapport à la méthode actuellement utilisée pour le dépistage prénatal, le nombre de femmes enceintes orientées à tort vers un test invasif sur la base d'un résultat du TC faussement positif diminue considérablement. Cette baisse va de pair avec une baisse du nombre de fœtus porteurs de T21 non identifiés, devenus rares. L'utilisation du NIPT comme test secondaire est une autre option valable, mais de second choix. Pratiqué comme test secondaire à la suite du TC, le NIPT réduit considérablement le nombre de tests invasifs, mais sa valeur ajoutée est limitée par la performance relativement plus médiocre du TC. Dès lors, le nombre de fœtus porteurs de T21 non identifiés au cours du dépistage prénatal est même susceptible de partir à la hausse.

4. Le NIPT ne peut pas se substituer aux techniques actuelles du suivi des grossesses, telles que l'examen échographique, étant donné que le NIPT porte uniquement sur quelques anomalies chromosomiques. À côté de cela, le suivi prénatal, et notamment le dépistage échographique, permet de détecter de nombreuses autres anomalies (y compris des anomalies non génétiques).
5. Introduction progressive : l'introduction du NIPT se fera de préférence par étapes. Une phase pilote est préconisée pour l'introduction du NIPT dans le système des soins de santé afin d'effectuer une évaluation minutieuse de l'ensemble des aspects de sa mise en place.
6. Les conditions pratiques préalables à l'introduction du NIPT :
 - information et conseil génétique en cascade :
 - la nécessité pour la femme et le couple d'avoir accès à une information adéquate décrivant les différentes techniques de dépistage, leurs limites et les options qui en découlent ;
 - la possibilité de bénéficier d'une consultation de conseil génétique ;
 - l'existence de règles standardisées pour les indications du test, la prescription et ses protocoles ;
 - une assurance de qualité pour la réalisation des différents processus : le conseil, les tests de laboratoire, l'échographie fœtale, le programme de calcul de risque, les procédures invasives ;
 - une formation continue et la mise en place d'un programme d'accréditation pour les échographistes par rapport au dépistage prénatal et en limitant le remboursement aux tests effectués dans des centres accrédités ;
 - une formation continue des gynécologues et la mise en place d'un programme d'accréditation pour la réalisation des tests invasifs ainsi que la limitation de ceux-ci aux centres accrédités ;
 - une accréditation des laboratoires génétiques qui réalisent le NIPT dans des centres de génétique reconnus ;
 - une mise à niveau des médecins généralistes et spécialistes pour ces nouvelles technologies ;

- un enregistrement annuel du nombre de NIPT, des critères utilisés pour effectuer le test, de données cliniques de base de la mère, du résultat du test, du résultat du diagnostic invasif et du suivi prénatal et à la naissance ;
- mise en place d'un système de suivi des conséquences de l'introduction du NIPT quant à la performance du test et aux retombées sanitaires.

7. Les conditions déontologiques et éthiques préalables à l'introduction du NIPT :

- une équité d'accès à ce nouveau test, quel que soit le milieu économique et culturel ;
- la possibilité pour la femme enceinte et les futurs parents de refuser les tests prénataux et de décider de poursuivre ou non la grossesse, peu importe leur choix et le résultat de ces tests concernant la T21 ;
 - ceci tout en bénéficiant d'un soutien adéquat et sans que le système des soins de santé n'exerce une pression quelconque sur ce processus décisionnel ;
 - enfin, tout en respectant le cadre législatif actuel qui encadre les procédures d'IVG et d'IMG en Belgique.

4. REFERENCES

- Ashoor G, Syngelaki A, Wagner M, Birdir C, Nicolaides KH. Chromosome-selective sequencing of maternal plasma cell-free DNA for first-trimester detection of trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012a;206(4):322 e1-5.
- Ashoor G, Poon L, Syngelaki A, Mosimann B, Nicolaides KH. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11-13 weeks' gestation: effect of maternal and fetal factors. *Fetal Diagn Ther* 2012b;31(4):237-43.
- Benn P, Cuckle H, Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42(1):15-33.
- Benn P, Borell A, Chiu R, Cuckle H, Dugoff L, Faas B, Gross S, Johnson J, Maymon R, Norton M, Odibo A, Schielen P, Spencer K, Huang T, Wright D, Yaron Y. Position statement from the Aneuploidy Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. *Prenat Diagn* 2013;33(7):622-9.
- Bertoli M, Biasini G, Calignano MT, Celani G, De Grossi G, Digilio MC, et al. Needs and challenges of daily life for people with Down syndrome residing in the city of Rome, Italy. *J Intellect Disabil Res* 2011;55(8):801-20.
- Bianchi DW. From prenatal genomic diagnosis to fetal personalized medicine: progress and challenges. *Nat Med* 2012;18(7):1041-51.
- Bianchi DW, Simpson JL, Jackson LG, Elias S, Holzgreve W, Evans MI, et al. Fetal gender and aneuploidy detection using fetal cells in maternal blood: analysis of NIFTY I data. National Institute of Child Health and Development Fetal Cell Isolation Study. *Prenat Diagn* 2002;22(7):609-15.
- Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, Madankumar R, Saffer C, Das AF, et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med* 2014;370(9):799-808.
- Boon EM, Faas BH. Benefits and limitations of whole genome versus targeted approaches for noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidies. *Prenat Diagn* 2013;33(6):563-8.
- Boormans EM, Birnie E, Wildschut HI, Schuring-Blom HG, Oepkes D, van Oppen CA, et al. Multiplex ligation-dependent probe amplification versus karyotyping in prenatal diagnosis: the M.A.K.E. study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008;8:18.
- Bull MJ. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 2011;128(2):393-406.
- Canick JA, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, et al. DNA sequencing of maternal plasma to identify Down syndrome and other trisomies in multiple gestations. *Prenat Diagn* 2012 Aug;32(8):730-4.
- Chitayat D, Langlois S, Wilson RD. Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33(7):736-50.
- Chiu RW, Chan KC, Gao Y, Lau VY, Zheng W, Leung TY, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(51):20458-63.

Chiu RW, Akolekar R, Zheng YW, Leung TY, Sun H, Chan KC, et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *BMJ* 2011;342:c7401.

Cirigliano V, Voglino G, Ordonez E, Marongiu A, Paz Canadas M, Ejarque M, et al. Rapid prenatal diagnosis of common chromosome aneuploidies by QF-PCR, results of 9 years of clinical experience. *Prenat Diagn* 2009;29(1):40-9.

Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé (2013). Questions éthiques associées au développement des tests génétiques foetaux sur sang maternel. Avis n°120.

Conseil de l'Europe. Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine: Convention sur les Droits de l'Homme et la biomedecine; 1997.

Cuckle H, Benn P, Pergament E. Clinical utility and cost of non-invasive prenatal testing. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(3):320-1.

Devers PL, Cronister A, Ormond KE, Facio F, Brasington CK, Flodman P. Noninvasive prenatal testing/noninvasive prenatal diagnosis: the position of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2013;22(3):291-5.

Deutscher Ethikrat. Die Zukunft der genetischen Diagnostik – von der Forschung in die Klinische Anwendung 2013.

Dhallan R, Guo X, Emche S, Damewood M, Bayliss P, Cronin M, et al. A non-invasive test for prenatal diagnosis based on fetal DNA present in maternal blood: a preliminary study. *Lancet* 2007;369(9560):474-81.

Down JLH. Observations on an ethnic classification of idiots. In: *London Hospital Reports* 1866;3:259-62.

Ehrich M, Deciu C, Zwiefelhofer T, Tynan JA, Cagasan L, Tim R, Lu V, McCullough R, McCarthy E, Nygren AO, Dean J, Tang L, Hutchison D, Lu T, Wang H, Angkachatchai V, Oeth P, Cantor CR, Bombard A, van den Boom D. Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(3):205. Epub 2011 Feb 18.

Evans MI, Andriole S. Chorionic villus sampling and amniocentesis in 2008. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20(2):164-8.

Englund A, Jonsson B, Zander CS, Gustafsson J, Anneren G. Changes in mortality and causes of death in the Swedish Down syndrome population. *Am J Med Genet A* 2013;161A(4):642-9.

Fairbrother G, Johnson S, Musci TJ, Song K. Clinical experience of noninvasive prenatal testing with cell-free DNA for fetal trisomies 21, 18, and 13, in a general screening population. *Prenat Diagn* 2013;33(6):580-3.

Fan HC, Quake SR. Detection of aneuploidy with digital polymerase chain reaction. *Anal Chem* 2007;79:7576-9.

Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(42):16266-71.

Futch T, Spinosa J, Bhatt S, de Feo E, Rava RP, Sehnert AJ. Initial clinical laboratory experience in noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy from maternal plasma DNA samples. *Prenat Diagn* 2013;33(6):569-74.

Gil MM, Quezada MS, Bregant B, Ferraro M, Nicolaidis KH. Implementation of maternal blood cell-free DNA testing in early screening for aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42(1):34-40.

Gregg AR, Gross SJ, Best RG, Monaghan KG, Bajaj K, Skotko BG, et al. ACMG statement on noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy. *Genet Med* 2013;15(5):395-8.

Guedj F, Bianchi DW. Noninvasive prenatal testing creates an opportunity for antenatal treatment of Down syndrome. *Prenat Diagn* 2013;33(6):614-8.

Guedj F, Bianchi DW, Delabar JM. Prenatal treatment of Down syndrome: a reality? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014;26(2):92-103.

Haghiac M, Vora NL, Basu S, Johnson KL, Presley L, Bianchi DW, et al. Increased death of adipose cells, a path to release cell-free DNA into systemic circulation of obese women. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20(11):2213-9.

Health Council of the Netherlands. Population Screening Act: noninvasive prenatal test for increased risk of trisomy. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2013; publication no. 2013/35.

Hillman SC, Pretlove S, Coomarasamy A, McMullan DJ, Davison EV, Maher ER, et al. Additional information from array comparative genomic hybridization technology over conventional karyotyping in prenatal diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37(1):6-14.

Huang X, Zheng J, Chen M, Zhao Y, Zhang C, Liu L, et al. Noninvasive prenatal testing of trisomies 21 and 18 by massively parallel sequencing of maternal plasma DNA in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2013.

Hui L, Bianchi DW. Recent advances in the prenatal interrogation of the human fetal genome. *Trends Genet* 2013;29(2):84-91.

Ingargiola I, Vaerman JL, Debieve F, Palgen G, Verellen-Dumoulin C, Hubinont C. Free fetal DNA concentration in maternal plasma during normal labour at term. *Prenat Diagn* 2003;23(13):1077-82.

Hulstaert F, Neyt M, Gyselaers W. The non-invasive prenatal test (NIPT), a rapid HTA. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2013. KCE Reports vol. D/2013/10.273/xx.

Jiang J, Jing Y, Cost GJ, Chiang JC, Kolpa HJ, Cotton AM, et al. Translating dosage compensation to trisomy 21. *Nature* 2013;500(7462):296-300.

Lau TK1, Chen F, Pan X, Pooh RK, Jiang F, Li Y, Jiang H, Li X, Chen S, Zhang X. Noninvasive prenatal diagnosis of common fetal chromosomal aneuploidies by maternal plasma DNA sequencing. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(8):1370-4. Epub 2012 Feb 24.

Lejeune J, Turpin R & Gautier M. Mongolism; a chromosomal disease (trisomy). *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 1959;143:256-65.

Lo YM, Patel P, Wainscoat JS, Sampietro M, Gillmer MD, Fleming KA. Prenatal sex determination by DNA amplification from maternal peripheral blood. *Lancet* 1989;2(8676):1363-5.

Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997;350(9076):485-7.

Lo YM, Tein MS, Lau TK, Haines CJ, Leung TN, Poon PM, et al. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet* 1998;62(4):768-75.

Lo YM, Zhang J, Leung TN, Lau TK, Chang AM, Hjelm NM. Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma. *Am J Hum Genet* 1999;64(1):218-24.

Lo YM, Tsui NB, Chiu RW, Lau TK, Leung TN, Heung MM, et al. Plasma placental RNA allelic ratio permits noninvasive prenatal chromosomal aneuploidy detection. *Nat Med* 2007a;13(2):218-23.

Lo YM, Lun FM, Chan KC, Tsui NB, Chong KC, Lau TK, et al. Digital PCR for the molecular detection of fetal chromosomal aneuploidy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007b;104(32):13116-21.

Lwoff L. Council of Europe adopts protocol on genetic testing for health purposes. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(11):1374-7.

Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med*. 2005;353:2001-11.

McCabe LL, McCabe ER. Down syndrome : coercion and eugenics. *Genet Med* 2011;13(8): 708-10.

McNally E, Cambon-Thomsen A, Brazell C, Cassiman JJ, Kent A, Lindpaintner K, Lobato de Faria P, Niese D, Abbing HR, Solbakk JH, Tack H, Tambuyzer E, Weihrauch TR, Wendel E. 25 Recommendations on the ethical, legal and social implications of genetic testing. European Commission; 2004.

Internet: http://ec.europa.eu/research/conferences/2004/genetic/pdf/recommendations_en.pdf.

Mersy E, Smits LJ, van Winden LA, de Die-Smulders CE, South-East Netherlands NIPT Consortium, Paulussen AD, Macville MV, Coumans AB, Frints SG. Noninvasive detection of fetal trisomy 21: systematic review and report of quality and outcomes of diagnostic accuracy studies performed between 1999 and 2012. *Hum Reprod Update* 2013; 19(4):318-29.

Morain S, Greene MF, Mello MM. A new era in noninvasive prenatal testing. *N Engl J Med* 2013;369(6):499-501.

Nicolaidis KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(5):374. Epub 2012 Sep 19.

Nicolaidis KH, Wright D, Poon LC, Syngelaki A, Gil MM. First-trimester contingent screening for trisomy 21 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42(1):41-50.

Norton ME, Brar H, Weiss J, Karimi A, Laurent LC, Caughey AB, et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(2):137 e1-8.

Osborne CM, Hardisty E, Deverse P, Kaiser-Rogers K, Hayden MA, Goodnight W and Vora NL. Discordant noninvasive prenatal testing results in a patient subsequently diagnosed with metastatic disease. *Prenat Diagn* 2013;33(6):609-11.

Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M, et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med* 2011;13(11):913-20.

Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, et al. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. *Genet Med* 2012;14(3):296-305.

Pan M, Li FT, Li Y, Jiang FM, Li DZ, Lau TK, et al. Discordant results between fetal karyotyping and non-invasive prenatal testing by maternal plasma sequencing in a case of uniparental disomy 21 due to trisomic rescue. *Prenat Diagn* 2013;33(6):598-601.

Potter BK, Avard D, Entwistle V, Kennedy C, Chakraborty P, McGuire M, et al. Ethical, legal, and social issues in health technology assessment for prenatal/preconceptional and newborn screening: a workshop report. *Public Health Genomics* 2009;12(1):4-10.

Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine relative aux tests génétiques à des fins médicales (2008).

Internet : <http://conventions.coe.int/Treaty/FR/Treaties/Html/203.htm>

Reddy UM, Mennuti MT. Incorporating first-trimester Down syndrome studies into prenatal screening: executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol* 2006;107(1):167-73.

Robberecht C, Fryns JP, Vermeesch JR. Piecing together the problems in diagnosing low-level chromosomal mosaicism. *Genome Med* 2010;2(7):47.

Royaume de Belgique. Arrêté royal du 14 décembre 1987 fixant les normes auxquelles les Centres de génétique humaine doivent répondre. MB du 25 décembre 1987

Royaume de Belgique. Arrêté ministériel du 14 décembre 1988 désignant les Centres agréés de génétique humaine. MB du 04 février 1989.

Royaume de Belgique. Arrêté ministériel du 21 avril 1989 modifiant l'arrêté ministériel du 14 décembre 1988 désignant les Centres agréés de génétique humaine. MB du 14 juin 1989.

Royaume de Belgique. Loi relative à l'interruption de grossesse modifiant les articles 348, 350, 351 et 352 du code pénal et abrogeant l'article 353 du même code – 3 avril 1990 – MB du 05.04.1990.

Royaume de Belgique. Arrêté royal du 15 février 1999 relatif à l'évaluation qualitative de l'activité médicale dans les hôpitaux. MB du 25 mars 1999.

Royaume de Belgique. Loi relative aux droit du patient 22 août 2002 – MB du 26.09.2002.

Royaume de Belgique. Arrêté ministériel du 26 novembre 2012 relatif au Collège de médecins pour le Centre de Génétique humaine. MB du 13 décembre 2012.

Sehnert AJ et al. Optimal detection of fetal chromosomal abnormalities by massively parallel DNA sequencing of cell-free fetal DNA from maternal blood. *Clin Chem*.2011;57(7):1042-9

Shaffer LG, Bui TH. Molecular cytogenetic and rapid aneuploidy detection methods in prenatal diagnosis. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007;145C(1):87-98.

Snijders RJ, Noble P, Sebina N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998;352(9125):343–6.

Song K, Musci TJ, Caughey AB. Clinical utility and cost of non-invasive prenatal testing with cfDNA analysis in high-risk women based on a US population. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(12):1180-5.

Sparks AB, Struble CA, Wang ET, Song K, Oliphant A. Noninvasive prenatal detection and selective analysis of cell-free DNA obtained from maternal blood: evaluation for trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(4):319 e1-9.

Srinivasan A, Bianchi DW, Huang H, Sehnert AJ, Rava RP. Noninvasive detection of fetal subchromosome abnormalities via deep sequencing of maternal plasma. *Am J Hum Genet* 2013;92(2):167-76.

Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet*. 1986;1(8493):1287-93.

Thompson & Thompson. *Genetics in Medicine*. Nussbaum Mc Innes Willard 7th ed. Saunders Elsevier; 2007.

Tong YK, Ding C, Chiu RW, Gerovassili A, Chim SS, Leung TY, et al. Noninvasive prenatal detection of fetal trisomy 18 by epigenetic allelic ratio analysis in maternal plasma: Theoretical and empirical considerations. *Clin Chem* 2006;52(12):2194-202.

Valenti C, Schutta EJ, Kehaty T. Prenatal diagnosis of Down's syndrome. *Lancet* 1968;2(7561):220.

Vanakker O, Vilain C, Janssens K, Van der Aa N, Smits G, Bandelier C, Blaumeiser B, Bulk S, Caberg JH, De Leener A, De Rademaeker M, de Ravel T, Desir J, Destree A, Dheedene A, Gaillez S, Grisart B, Hellin AC, Janssens S, Keymolen K, Menten B, Pichon B, Ravoet M, Revencu N, Rombout S, Staessens C, Van Den Bogaert A, Van Den Bogaert K, Vermeesch JR, Kooy F, Sznajer Y, Devriendt K. Implementation of genomic arrays in prenatal diagnosis : The Belgian approach to meet the challenges. *Eur J Med Genet* 2014 (14).

Varga O, Soini S, Kääriäinen H, Cassiman JJ, Nippert I, Rogowski W, Nys H, Kristoffersson U, Schmidtke J, Sequeiros J. Definitions of genetic testing in European legal documents. *J Community Genet* 2012;3(2):125-41.

Verweij EJ, van den Oever JM, de Boer MA, Boon EM, Oepkes D. Diagnostic accuracy of noninvasive detection of fetal trisomy 21 in maternal blood: a systematic review. *Fetal Diagn Ther* 2012;31(2):81-6.

Verweij EJ, Jacobsson B, van Scheltema PA, de Boer MA, Hoffer MJ, Hollemon D, et al. European non-invasive trisomy evaluation (EU-NITE) study: a multicenter prospective cohort study for non-invasive fetal trisomy 21 testing. *Prenat Diagn* 2013;33(10):996-1001.

Vetro A, Bouman K, Hastings R, McMullan DJ, Vermeesch JR, Miller K, et al. The introduction of arrays in prenatal diagnosis: a special challenge. *Hum Mutat* 2012;33(6):923-9.

Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003;7(11):1-77.

Wang Y, Zhu J, Chen Y, Lu S, Chen B, Zhao X, et al. Two cases of placental T21 mosaicism: challenging the detection limits of non-invasive prenatal testing. *Prenat Diagn* 2013;33(12):1207-10.

Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 2012;367(23):2175-84.

Williams C, Sandall J, Lewando-Hundt G, Heyman B, Spencer K, Grellier R. Women as moral pioneers? Experiences of first trimester antenatal screening. *Soc Sci Med* 2005 (9):1983-92.

Wisniewski K, Dalton AJ, McLachlan C, Wen GY, Wisniewski HM. Alzheimer's disease in Down's syndrome: Clinicopathologic studies. *Neurology* 1985;35:957-61.

Zhu JL, Obel C, Hasle H, Rasmussen SA, Li J, Olsen J. Social conditions for people with Down syndrome: a register-based cohort study in Denmark. *Am J Med Genet A* 2014;164A(1):36-41.

5. ANNEXES

Le Conseil fournit les annexes suivantes pour information. L'information contenue dans ces annexes fait partie intégrante de l'avis et est soutenue par le Conseil.

ANNEXE 1 : Le test combiné

Différentes méthodes peuvent être utilisées pour le dépistage de l'aneuploïdie fœtale au cours du premier trimestre. A l'heure actuelle, la méthode la plus utilisée est le test combiné. Le calcul se fonde sur une combinaison de paramètres maternels, fœtaux et foeto-placentaires :

- l'âge de la mère ;
- l'épaisseur de la clarté nucale (CN) ;
- le dosage de β -hCG (*human chorionic gonadotrophine*) et PAPP-A (*pregnancy associated placental protein-A*) dans le sérum maternel.

L'âge de la mère : d'après le rapport du Service Public Emploi de 2012, l'âge moyen de la femme enceinte flamande lors du premier partus est de 28 ans. **15 %** des femmes enceintes sont âgées de plus de 35 ans lors du partus, et le dépistage de l'aneuploïdie sur la base de l'âge de la mère implique un groupe au dépistage positif de 15 % pour un taux de dépistage du Syndrome de Down d'environ **30 %**. Chaque patiente dont les résultats du test de dépistage s'avèrent positifs devrait alors subir une intervention invasive (amniocentèse ou biopsie de villosités choriales). Le risque de trisomie lié à l'âge de la mère est environ 30 % plus élevé à 12 semaines de grossesse qu'au terme en raison du taux de fausses-couches spontanées plus important. Il convient d'en tenir compte lors du calcul du risque.

La clarté nucale : ces 20 dernières années, l'accumulation d'une quantité excessive de liquide sous-cutané au cours du premier trimestre de la grossesse a été associée à un risque accru du Syndrome de Down. Le moment idéal pour mesurer la clarté nucale par échographie se situe entre 11 et 14 semaines. La mesure en soi est soumise à une série de critères stricts. La clarté nucale du fœtus augmente en fonction de la longueur crano-caudale (LCC), et dépend donc de l'âge gestationnel. Elle est exprimée en MoM (*multiple of the median*). L'incidence des anomalies chromosomiques augmente avec l'épaisseur de la CN et est de 7 %, 20 %, 50 % et 75 % pour une épaisseur de la CN située respectivement entre P90 et P99 (3,5 mm) ; 3,5 et 4,4 mm ; 5,5 et 6,4 mm et plus de 8,5 mm. La mesure individuelle de la CN est comparée à la valeur normale pour la LCC concernée et exprimée sous forme de rapport de vraisemblance : la distribution de la mesure de la CN dans les grossesses atteintes du Syndrome de Down par rapport à celle dans les grossesses non atteintes. Le rapport de vraisemblance de la CN est multiplié par le risque lié à l'âge de la mère pour obtenir un risque plus précis.

La prise en compte de l'âge maternel combiné à la mesure de la CN au cours du premier trimestre génère une SE de l'ordre de 75 à 80 % pour un taux de faux positifs de 5 %. Dans un caryotype normal, le risque d'anomalies graves ou fatales augmente d'un facteur 15, 40 et 80 avec une mesure de la CN de respectivement 3 mm ; plus de 3,5 mm et plus de 4,5 mm.

β -hCG et PAPP-A dans le sérum maternel : étant donné qu'aucune association significative n'existe entre la teneur de ces hormones dans la circulation de la mère, et l'épaisseur de la CN du fœtus, ces facteurs peuvent être combinés pour obtenir un dépistage plus efficace. Les taux de ces deux hormones dépendent de l'âge gestationnel, et sont dès lors exprimés en MoM. Dans les grossesses de fœtus porteurs de T21, les taux de β -hCG et de PAPP-A moyens dans le sérum maternel s'élèvent à respectivement environ 2 et 0,7 fois la valeur MoM des grossesses de fœtus non porteurs de T21. L'impact de ces paramètres est également exprimé sous la forme d'un rapport de vraisemblance.

A noter que certaines conditions maternelles peuvent influencer les valeurs de ces hormones : des facteurs de correction sont alors utilisés pour un excès pondéral chez la mère, un tabagisme, une grossesse gémellaire, des antécédents de Syndrome de Down, et une stimulation/substitution hormonale dans le cadre d'un traitement de la fertilité.

La SE des marqueurs biochimiques varie en fonction du moment auquel sont effectuées les analyses biochimiques. Lorsque la CN est mesurée conjointement aux marqueurs biochimiques aux alentours de la 12^e semaine de grossesse (*one stop clinic assessment of risk*, OSCAR), la SE s'élève à environ 90 % pour un taux de résultats faussement positifs de l'ordre de 5 %.

Lorsque l'analyse biochimique est effectuée aux alentours de 9 - 10 semaines de grossesse et la CN est mesurée aux alentours de 12 semaines, le taux de détection augmente à 92 – 93 % pour le même nombre de résultats positifs au dépistage.

Cette forme du dépistage de l'aneuploïdie est appliquée dans de nombreux centres en Belgique. Les résultats du test sont réputés positifs au-delà d'un seuil de 1/300.

Le risque d'avoir un fœtus porteur de T21 est calculé comme suit :

$$R_{\text{Syndrome de Down}} = R_{\text{âge de la mère}} \times LHR_{\text{NT}} \times LHR_{\beta\text{-hCG}} \times LHR_{\text{PAPP-A}}$$

R= risque

LHR= *likelihood ratio* (rapport de vraisemblance)

Une forme plus élaborée du test combiné permet d'augmenter le taux de détection et/ou de réduire les faux positifs grâce à la prise en compte de paramètres supplémentaires à l'échographie.

Ces paramètres échographiques particulièrement sensibles sont **l'absence ou l'hypoplasie de l'os nasal, l'impédance accrue dans le canal veineux d'Arantius et une régurgitation tricuspide**, présents chez respectivement 65, 60 à 55 % des fœtus porteurs de T21 et seulement 2,5 ; 3,0 et 1,0 % des fœtus non porteurs. L'incorporation de ces paramètres dans le dépistage porte sa sensibilité à 93 – 96 %, alors que le taux de faux positifs baisse à 2,5 %. Néanmoins, l'évaluation de chacun de ces paramètres requiert une formation complémentaire, ce qui explique le fait que le nombre de centres d'échographie dans lesquels ils sont utilisés avec précision est limité. L'évaluation du risque est effectuée à l'aide d'un logiciel développé à cet effet et nécessite, dans certains cas, une accréditation tant pour la composante échographique que pour la composante biochimique.

Les points noirs éventuels dans le calcul de risque sont les suivants :

- une détermination incorrecte de l'âge gestationnel à l'échographie ;
- une mesure incorrecte de la LCC ;
- une mesure incorrecte de la CN (mesure incorrecte, critères incorrects) ;
- une mauvaise estimation de l'os nasal, de la régurgitation tricuspide ;
- des échantillons biochimiques insuffisants.

Points noirs en cas d'absence d'un examen échographique :

- détermination incorrecte de l'âge gestationnel pour la biochimie ;
- identification du groupe à risque pour l'apparition d'anomalies structurales, syndromes et mortalité fœtale.

La détection d'anomalies congénitales dans une population à faible risque présente une SE et une SP médiocres. Cet état des choses est principalement dû à la grande diversité des malformations congénitales ainsi que leur faible prévalence. Un gynécologue ordinaire ne sera confronté qu'avec certaines de ces anomalies au cours de sa carrière, et doit dès lors être particulièrement vigilant lors de l'échographie. L'identification et l'isolation d'une population à risque chez laquelle des anomalies sont plus fréquemment constatées, augmente la probabilité de détection.

Si le dépistage échographique pratiqué au cours du premier trimestre ne devait plus faire partie des examens standards, la probabilité de détecter d'autres anomalies graves et/ou fatales diminuerait. En fonction de l'épaisseur de la CN et en l'absence d'anomalies chromosomiques, le risque d'une anomalie congénitale grave augmente rapidement : 2,5 % pour une CN entre P95 et P99, jusqu'à plus de 45 % dans la population présentant une CN supérieure à 6,5 mm. Une CN \geq P99 permet de détecter entre 30 et 36 % des anomalies cardiaques congénitales à l'aide d'un examen échographique ciblé. A cela s'ajoute que la probabilité d'une pathologie génétique est de 10 %, la plus fréquente étant le syndrome de Noonan. Par conséquent, une mesure anormale de la CN constitue une indication pour un examen échographique de troisième ligne du fœtus.

Références

Bakker M, Pajkrt E, Bilardo CM. Increased nuchal translucency with normal karyotype and anomaly scan: What next? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28(3):355-66.

Nicolaidis KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31(1):7-15.

Russo ML, Blakemore KJ. A historical and practical review of first trimester aneuploidy screening. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013. Internet : <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2013.11.013>.

Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaidis KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(4):1005-21.

ANNEXE 2 : Scénarios

- 100.000 grossesses (1^{er} Trim) ;
- Prévalence T21 (Trim 1) : 0,0024 (1/416) ;
- IVT *abortion rate*: 0,010.

SCENARIO 1 : seuil de positivité : p(T21): 1/300

type de test	paramètres de performance du test			
	SE	SP	PPV	NPV
TC	0,7254	0,9503	0,0339	0,9993
résultat du test	diagnostic			total
	T21 positif	T21 négatif		
TC	T21 positif	174	4.958	5.132
	T21 négatif	66	94.802	94.868
	total	240	99.760	100.000
paramètre				
nombre de tests invasifs				5.132
nombre T21				174
nombre de fausses-couches iatrogènes				51
nombre de fausses-couches évitables				50
rapport détection : fausse-couche				3,39
p (T21 test combiné négatif)				0,000695

TC = test combiné ; NIPT: *non-invasive prenatal test* (test prénatal non invasif) ; SE = sensibilité ; SP = spécificité ; PPV = *positive predictive value* ; NPV = *negative predictive value*

SCENARIO 1A : seuil de positivité : p(T21) : 1/300

type de test	paramètres de performance du test			
	SE	SP	PPV	NPV
TC	0,8500	0,9503	0,0395	0,9996
résultat du test	diagnostic			total
	T21 positif	T21 négatif		
TC	T21 positif	204	4.958	5.162
	T21 négatif	36	94.802	94.838
	total	240	99.760	100.000
paramètre				
nombre de tests invasifs				5.162
nombre T21				204
nombre de fausses-couches iatrogènes				52
nombre de fausses-couches évitables				50
rapport détection : fausse-couche				3,95
p (T21 test combiné négatif)				0,000380

SCENARIO 1B : seuil de positivité : p(T21) : 1/300 - TC de qualité supérieure

type de test	paramètres de performance du test			
	SE	SP	PPV	NPV
TC	0,91	0,975	0,0805	0,9998

résultat du test	diagnostic			total
	T21 positif	T21 négatif		
TC	T21 positif	218	2.494	2.712
	T21 négatif	22	97.266	97.288
	total	240	99.760	100.000

paramètre	
nombre de tests invasifs	2.712
nombre T21	218
nombre de fausses-couches iatrogènes	27
nombre de fausses-couches évitables	25
rapport détection : fausse-couche	8,05
p (T21 test combiné négatif)	0,000222022

TC = test combiné ; NIPT : *non-invasive prenatal test* (test prénatal non invasif) ; SE = sensibilité ; SP = spécificité ; PPV = *positive predictive value* ; NPV = *negative predictive value*

SCENARIO 2 : screening prénatal : TC (seuil de positivité $\geq 1/300$) + NIPT

type de test	paramètres de performance du test			
	SE	SP	PPV	NPV
TC	0,7254	0,9503	0,0339	0,9993
NIPT	0,993	0,9984	0,955801	0,955801
NIPT après TC positif	0,720833	0,99992	0,955801	0,999329

résultat du test	diagnostic			total
	T21 positif	T21 négatif		
TC	T21 positif	174	4.958	5.132
	T21 négatif	66	94.802	94.868
	total	240	99.760	100.000
NIPT	T21 positif	173	8	181
	T21 négatif	1	4.950	4.951
	total	174	4.958	5.132
NIPT après TC positif	T21 positif	173	8	181
	T21 négatif	67	99.752	99.819
	total	240	99.760	100.000

paramètre	SCEN1	SCEN2	différence SCEN 2 - 1
nombre de tests invasifs	5.132	181	-4.951
nombre T21	174	173	-1
nombre de fausses-couches iatrogènes	51	2	
nombre de fausses-couches évitables	50	0	
rapport détection : fausse-couche	3,39	86:1	
p (T21 test combiné négatif)	0,000695	0,000671215	

TC = test combiné ; NIPT : *non-invasive prenatal test* (test prénatal non invasif) ; SE = sensibilité ; SP = spécificité ; PPV = *positive predictive value* ; NPV = *negative predictive value*

SCENARIO 3 : screening prénatal : TC (seuil de positivité $\geq 1/600$) + NIPT

type de test	paramètres de performance du test			
	SE	SP	PPV	NPV
TC	0,80989	0,9088	0,0209	0,9995
NIPT	0,993	0,9984	0,932367	0,99989
NIPT après TC positif	0,804167	0,99986	0,932367	0,999529

résultat du test	diagnostic			total
	T21 positif	T21 négatif		
TC	T21 positif	194	9.098	9.292
	T21 négatif	46	90.662	90.708
	total	240	99.760	100.000
NIPT	T21 positif	193	14	207
	T21 négatif	1	9.084	9.085
	total	194	9.098	9.292
NIPT après TC positif	T21 positif	193	14	207
	T21 négatif	47	99.746	99.793
	total	240	99.760	100.000

paramètre	SCEN1	SCEN3	différence SCEN 3 - 1
nombre de tests invasifs	5.132	207	-4.925
nombre T21	174	193	19
nombre de fausses-couches iatrogènes	51	2	
nombre de fausses-couches évitables	50	0	
rapport détection : fausse-couche	3,39	96:1	
p (T21 test combiné négatif)	0,000695	0,000470975	

TC = test combiné ; NIPT : *non-invasive prenatal test* (test prénatal non invasif) ; SE = sensibilité ; SP = spécificité ; PPV = *positive predictive value* ; NPV = *negative predictive value*

SCENARIO 4 : screening prénatal : TC (seuil de positivité $\geq 1/1200$) + NIPT

type de test	paramètres de performance du test			
	SE	SP	PPV	NPV
TC	0,8521	0,8449	0,0130	0,9996
NIPT	0,993	0,9984	0,890351	0,999871
NIPT après TC positif	0,845833	0,999749	0,890351	0,999629

résultat du test	diagnostic			total
	T21 positif	T21 négatif		
TC	T21 positif	205	15.473	15.677
	T21 négatif	35	84.287	84.323
	total	240	99.760	100.000
NIPT	T21 positif	203	25	228
	T21 négatif	2	15.448	15.450
	total	205	15.473	15.677
NIPT après TC positif	T21 positif	203	25	228
	T21 négatif	37	99.735	99.772
	total	240	99.760	100.000

paramètre	SCEN1	SCEN4	différence SCEN 4 - 1
nombre de tests invasifs	5.132	228	-4.904
nombre T21	174	203	29
nombre de fausses-couches iatrogènes	51	2	
nombre de fausses-couches évitables	50	0	
rapport détection : fausse-couche	3,39	102:1	
p (T21 test combiné négatif)	0,000695	0,000370846	

TC = test combiné ; NIPT : *non-invasive prenatal test* (test prénatal non invasif) ; SE = sensibilité ; SP = spécificité ; PPV = *positive predictive value* ; NPV = *negative predictive value*

SCENARIO 5 : screening prénatal : TC de qualité supérieure (seuil + $\geq 1/300$) + NIPT

type de test	paramètres de performance du test			
	SE	SP	PPV	NPV
TC	0,910	0,975	0,0804	0,9998
NIPT	0,993	0,9984	0,981818	0,981818
NIPT après TC positif	0,9	0,99996	0,981818	0,999759

résultat du test	diagnostic			total
	T21 positif	T21 négatif		
TC	T21 positif	218	2.494	2.712
	T21 négatif	22	97.266	97.288
	total	240	99.760	100.000
NIPT	T21 positif	216	4	220
	T21 négatif	2	2490	2.492
	total	218	2494	2.712
NIPT après TC positif	T21 positif	216	4	220
	T21 négatif	24	99.756	99.780
	total	240	99.760	100.000

paramètre	SCEN1	SCEN5	différence SCEN 5 - 1
nombre de tests invasifs	5.132	220	-4.912
nombre T21	174	216	42
nombre de fausses-couches iatrogènes	51	2	
nombre de fausses-couches évitables	50	0	
rapport détection : fausse-couche	3,39	108:1	
p (T21 test combiné négatif)	0,000695	0,000240529	

TC = test combiné ; NIPT : *non-invasive prenatal test* (test prénatal non invasif) ; SE = sensibilité ; SP = spécificité ; PPV = *positive predictive value* ; NPV = *negative predictive value*

SCENARIO 6 : screening prénatal NIPT primaire

type de test	paramètres de performance du test			
	SE	SP	PPV	NPV
NIPT	0,993	0,9984	0,59799	0,99998

résultat du test	diagnostic			total
	T21 positif	T21 négatif		
NIPT	T21 positif	238	160	398
	T21 négatif	2	99.600	99.602
	total	240	99.760	100.000

paramètre	SCEN1	SCEN6	différence SCEN 6 - 1
nombre de tests invasifs	5.132	398	-4.734
nombre T21	174	238	64
nombre de fausses-couches iatrogènes	51	4	
nombre de fausses-couches évitables	50	2	
rapport détection : fausse-couche p (T21 test combiné négatif)	3,39 0,000695	60:1 0,000020080	

TC = test combiné ; NIPT : *non-invasive prenatal test* (test prénatal non invasif) ; SE = sensibilité ; SP = spécificité ; PPV = *positive predictive value* ; NPV = *negative predictive value*

ANNEXE 3 : GLOSSAIRE

ADN (acide désoxyribonucléique) : cette molécule code les gènes responsables pour la structure et la fonction des organismes vivants et permet la transmission de l'information génétique de génération en génération.

ADN foetal libre circulant (*cell-free foetal DNA - cff-DNA*) : fragment d'ADN libre d'origine foetale et/ou placentaire présent dans le plasma maternel après centrifugation à haute vitesse. L'ADN libre est contenu dans des microparticules qui le protègent de la dégradation. Il faut noter que l'ADN libre circulant (*cell-free DNA – cf-DNA*) est aussi présent dans les liquides corporels de la femme sans grossesse et cette mesure a été étudiée de manière extensive en cancérologie.

Amniocentèse : prélèvement de liquide amniotique par une aspiration à l'aiguille guidée par échographie. Classiquement, un volume de 10 à 20 ml de liquide amniotique est prélevé entre 15 et 20 semaines de grossesse. Les amniocytes contenus dans ce liquide sont cultivés et utilisés pour la détermination du caryotype foetal.

Aneuploïdie : tout nombre chromosomique qui n'est pas un multiple exact de celui d'un gamète normal avec un seul de chaque paire chromosomique. Chez l'être humain, le nombre haploïde est 23. Les formes les plus fréquentes d'aneuploïdie chez l'être humain sont la trisomie (la présence d'un chromosome supplémentaire) et la monosomie (l'absence d'un seul chromosome).

ARN (acide ribonucléique) : acide nucléique formé à partir d'une copie d'ADN et qui contient le ribose à la place du désoxyribose. On distingue l'ARN messenger, l'ARN de transfert et l'ARN ribosomique.

Biopsie de villosités choriales : procédure invasive utilisée pour effectuer le diagnostic prénatal aux environs de la 11^e semaine de grossesse. Les villosités choriales sont prélevées sous guidage échographique par voie transcervicale ou par voie transabdominale.

CGH-array (*comparative génomique hybridization*, hybridation génomique comparative) - **Puces à ADN** (*DNA-arrays*) : technique qui permet l'identification de minuscules anomalies de nombre et de structure des chromosomes (délétions – duplications). En médecine prénatale, elle ne s'effectue actuellement que sur un prélèvement invasif.

Chromosome : petite structure en bâtonnet dans le noyau de la cellule. Le chromosome contient de la chromatine et porte l'information génétique (ADN).

Conseil génétique : le fait de donner des informations et de fournir l'assistance à des personnes atteintes ou à des membres de familles à risque pour une affection peut-être génétique. Lors de la consultation, l'information donne les conséquences de l'affection, la probabilité de la développer ou de la transmettre et les façons dont l'affection peut être prévenue, prise en charge ou améliorée.

Cytogénétique : étude des chromosomes humains et de leurs anomalies. Cette étude se fait depuis de très longues années par l'examen des chromosomes au microscope. A l'heure actuelle, elle se fait le plus souvent par l'analyse des chromosomes par des techniques moléculaires (voir *CGH-array*).

Délétion : perte d'une séquence d'ADN dans un chromosome. Cette séquence peut être de taille variable allant d'une seule base jusqu'à un grand morceau de chromosome.

Dépistage génétique : tester une population pour identifier les individus atteints ou susceptibles de développer ou de transmettre une affection particulière.

Diagnostic génétique : identification d'une maladie ou d'une affection par l'analyse des chromosomes ou des gènes. Le diagnostic génétique diffère du diagnostic clinique où l'identification d'une maladie se fait par l'analyse des symptômes.

Duplication : gain d'une séquence d'ADN dans un chromosome. Cette séquence peut être de taille variable allant d'une seule base jusqu'à un grand morceau de chromosome.

Gamète : cellule de la reproduction possédant un nombre haploïde de chromosomes, à savoir un ovule chez la femme ou un spermatozoïde chez l'homme.

Génome : séquence complète de l'ADN contenant la totalité de l'information génétique.

Haploïde : nombre de chromosomes dans un gamète normal, à savoir 23 chromosomes chez l'être humain.

Hybridation : appariement complémentaire de 2 brins d'ADN différent ou d'un brin d'ARN et d'un brin d'ADN.

Microdélétion : délétion chromosomique trop petite pour être observée au microscope et mise en évidence par la cytogénétique moléculaire.

Microduplication : duplication chromosomique trop petite pour être observée au microscope et mise en évidence par les techniques de cytogénétique moléculaire.

Mosaïcisme : situation où il existe 2 ou plusieurs lignées cellulaires dérivées à partir d'un zygote unique mais différent au point de vue génétique à cause d'une non disjonction ou d'une mutation post-zygotique.

Non-disjonction : lors d'une division cellulaire, erreur dans la séparation normale des chromosomes qui donne lieu à un nombre de chromosomes non équilibrés (comme dans la trisomie 21).

Nucléotide : molécule composée d'une base aminée, d'un sucre à 5 carbones et d'un groupement phosphate. L'acide nucléique est un polymère de nombreux nucléotides.

PCR : *Polymerase Chain Reaction* : amplification de l'ADN en utilisant une technique spécifique qui permet l'analyse de quantités infimes d'ADN.

Polymerase : enzyme qui peut synthétiser un nouveau brin d'ADN.

Séquençage : méthode utilisée pour déterminer la séquence de nucléotide de la molécule d'ADN.

Trisomie : la présence de 3 copies d'un chromosome spécifique.

Zygote : un ovule fertilisé.

6. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Tous les experts ont participé **à titre personnel** au groupe de travail. Les noms des experts nommés du CSS par AR ainsi que les membres du Bureau et du Collège sont disponibles sur notre site web (page : [composition et fonctionnement](#)).

Les experts suivants ont participé à l'élaboration de l'avis :

AERTGEERTS Bert	Médecine généraliste	KUL
ANTOINE-POIREL Hélène	Génétique humaine, Oncogénétique	UCL
BLAUMEISER Bettina	Génétique, gynécologie	UZA, Collège des médecins pour le Centre de génétique humaine
CASSIMAN Jean-Jacques	Génétique humaine	KUL
DAELEMANS Caroline	Diagnostic prénatal	Hôpital St. Pierre
DE CATTE Luc	Gynécologie, diagnostic prénatal	KUL, VVOG
DE SUTTER Petra	Gynécologie, médecine de la reproduction	UGent
DE THIBAUT DE BOESINGHE Leopold	Oncologie, bioéthique	UGent
FLAMION Bruno	<i>Pharmacogenomics</i>	UNamur
HAUFROID Vincent	<i>Pharmacogenomics</i>	UCL
HORION Marc	Diagnostic prénatal	ULg
HUBINONT Corinne	Gynécologie, diagnostic prénatal	UCL, GGOLFB
HULSTAERT Frank	Médecine	KCE
LEGIUS Eric	Génétique humaine	KUL
LIEBAERS Inge	Génétique médicale	VUB
MORTIER Geert	Génétique médicale	UZA
NEYT Matthias	Economie de santé	KCE
PESTIAUX Dominique	Médecine généraliste	UCL
VAN NEROM Anne	Diagnostic <i>in vitro</i>	ISP
VAN OYEN Herman	Epidémiologie, <i>Public Health Genomics</i>	ISP
VANDENBULCKE Marc	Epidémiologie, <i>Public Health Genomics</i>	ISP
VERELLEN-DUMOULIN Christine	Génétique humaine, bioéthique	UCL, IPG

Le groupe de travail a été présidé par Herman VAN OYEN et le secrétariat scientifique a été assuré par Anouck WITTERS et Roland HÜBNER.

Les déclarations générales d'intérêts des experts ayant approuvé ou validé l'avis sont accessibles sur notre site web (page : [Conflits d'intérêts](#)).

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un service fédéral relevant du SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la santé publique et de l'environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS ne prend pas de décisions en matière de politique à mener, il ne les exécute pas mais il tente d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques, acteurs de terrain, etc.), parmi lesquels 300 sont nommés à titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et une Commission de Déontologie) et la validation finale des avis par le Collège (organe décisionnel du CSS, constitué de 40 membres issus du pool des experts nommés). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Les avis des groupes de travail sont présentés au Collège. Après validation, ils sont transmis au requérant et au ministre de la santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.css-hgr.be), avec parfois une période d'embargo de durée variable pour les avis confidentiels ou sur un projet d'Arrêté Royal. Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles parmi les professionnels du secteur des soins de santé.

Le CSS est également un partenaire actif dans le cadre de la construction du réseau EuSANH (*European Science Advisory Network for Health*), dont le but est d'élaborer des avis au niveau européen.

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : info.hgr-css@health.belgium.be.