



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER
DES STRATÉGIES DE SANTÉ PUBLIQUE

ARGUMENTAIRE

**Examens basés sur
l'ADN libre circulant
réalisés dans le
cadre du dépistage
de la trisomie 21**

Opportunité du repérage d'autres
anomalies chromosomiques

Validé par le collège le 26 septembre 2024

Descriptif de la publication

Titre	Examens basés sur l'ADN libre circulant réalisés dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 Opportunité du repérage d'autres anomalies chromosomiques
Méthode de travail	La méthode de travail est basée sur une analyse critique de la littérature scientifique identifiée à partir d'une revue systématique, de la consultation d'un groupe d'experts externe et de parties prenantes.
Objectif(s)	Évaluer l'intérêt et l'impact du repérage d'autres anomalies chromosomiques (i.e. trisomies autosomiques et anomalies segmentaires non cryptiques) par les examens basés sur l'ADN libre circulant dans le sang maternel réalisés dans le cadre du dépistage de la T21
Cibles concernées	Cette recommandation s'adresse au décideur public.
Demandeur	Direction générale de la santé (DGS)
Promoteur(s)	Haute Autorité de Santé (HAS)
Pilotage du projet	Mathieu AHOVAH (chef de projet, SESPEV) et Emmanuelle RIPOCHE (cheffe de projet, SESPEV)
Recherche documentaire	Sophie DESPEYROUX (documentaliste) et Juliette CHAZARENG (assistante documentaliste)
Auteurs	Mathieu AHOVAH (chef de projet), Emmanuelle RIPOCHE (cheffe de projet), Clément PIEL (chef de projet), Andrea LASSERRE (cheffe de service)
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Pour son analyse la HAS a également pris en compte la base « Transparence-Santé » qui impose aux industriels du secteur de la santé de rendre publics les conventions, les rémunérations et les avantages liés aux acteurs du secteur de la santé. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail et les informations figurant dans la base « Transparence-Santé » ont été considérés comme étant compatibles avec la participation des experts au groupe de travail.
Validation	Version du 26 septembre 2024
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – septembre 2024 – ISBN : 978-2-11-172135-7

Sommaire

Synthèse 5

1. Contexte	12
1.1. Dépistage prénatal d'anomalies chromosomiques	12
Principe des examens basés sur l'ADNflc :	13
1.2. Saisine	14
2. Objectifs du travail	16
2.1.1. Périmètre de l'évaluation	16
2.1.2. Objectifs de l'évaluation	16
2.1.3. Cible de la recommandation	16
2.1.4. Étapes de l'évaluation	16
3. Méthode	18
3.1. Étapes d'élaboration de la recommandation	18
3.2. Stratégie de recherche documentaire	18
3.3. Stratégie de sélection bibliographique	19
4. Résultats	21
4.1. Évolution du dépistage par examen ADNflc en France et impact	21
4.2. Les différentes anomalies chromosomiques	22
4.3. Les trisomies 13 et 18	23
4.3.1. Caractéristiques cliniques et épidémiologiques	23
4.3.2. Repérage et diagnostic prénatal	23
4.3.3. Performances des examens basés sur l'ADNflc	24
4.3.3.1. Sélection des études	24
4.3.3.2. Résultats des performances sur la trisomie 13	28
4.3.3.3. Résultats des performances sur la trisomie 18	29
4.3.3.4. Discussion sur les performances des examens par ADNflc pour la T13 et la T18	30
4.3.4. Recommandations à l'étranger	33
4.3.5. Conclusion sur les trisomies 13 et 18	34
4.4. Les trisomies autosomiques rares (TAR)	35
4.4.1. Caractéristiques cliniques et épidémiologiques des TAR incluses dans l'évaluation	36
4.4.2. Repérage et diagnostic prénatal des TAR	37
4.4.3. Performances des examens par ADNflc pour les TAR	37
4.4.3.1. Sélection des études	37
4.4.3.2. Résultats des performances sur les TAR	38
4.4.3.3. Discussion concernant les performances des examens par ADNflc pour les TAR	40

4.4.4.	Recommandations à l'étranger	41
4.4.5.	Conclusion sur les trisomies autosomiques rares	42
4.5.	Les anomalies segmentaires non cryptiques	43
4.5.1.	Caractéristiques cliniques et épidémiologiques	43
4.5.2.	Repérage et diagnostic prénatal	43
4.5.3.	Performances des examens par ADNflc	44
4.5.3.1.	Sélection des études	44
4.5.3.2.	Résultats pour les anomalies segmentaires d'au moins 7Mb	45
4.5.3.3.	Autres résultats	48
4.5.3.4.	Discussion sur les performances des examens par ADNflc pour les anomalies segmentaires	48
4.5.4.	Recommandations à l'étranger	49
4.5.5.	Conclusion sur les anomalies segmentaires non cryptiques	50
5.	Préférences des femmes enceintes/ des couples vis-à-vis du recours aux examens par ADNflc et à l'extension du repérage des anomalies chromosomiques	52
5.1.	En France	52
5.2.	À l'international	53
5.3.	Conclusion sur les préférences des femmes sur l'extension du repérage des anomalies chromosomiques	55
6.	Enjeux de l'extension des examens par ADNflc pour le repérage d'autres anomalies chromosomiques	56
6.1.	Des enjeux de santé publique	56
6.2.	Des enjeux économiques	56
6.3.	Des enjeux organisationnels	56
6.4.	Des enjeux éthiques	57
6.5.	Conclusion sur les enjeux de l'extension des examens ADNflc	59
7.	Discussion	60
8.	Recommandations	65
	Table des annexes	68
	Références bibliographiques	91
	Participants	101
	Abréviations et acronymes	102

Synthèse

En France, le suivi classique de la grossesse prévoit, lors de la consultation médicale du premier trimestre, la possibilité d'effectuer un dépistage de la trisomie 21 à partir d'un examen combinant plusieurs facteurs (marqueurs sériques maternels (MSM), âge maternel, et mesure échographique de la clarté nucale principalement). Depuis 2018, lorsque le risque retrouvé par le dépistage combiné est compris entre 1/1000 et 1/51, un dépistage prénatal non invasif (DPNI) par examen basé sur l'ADN libre circulant est proposé. Dans ce cadre, ou en cas de grossesses multiples, d'antécédent de grossesse avec T21, ou pour des parents porteurs d'une translocation robertsonienne impliquant un chromosome 21 (conditions fixées par l'arrêté du 14 décembre 2018), le coût de l'examen est entièrement pris en charge par l'Assurance Maladie. Les prélèvements invasifs (amniocentèse ou choriocentèse) réalisés en vue d'un diagnostic (par caryotype notamment) ne sont alors réalisés que si le dépistage combiné du premier trimestre montre un risque supérieur ou égal à 1/50 ou si le résultat de l'examen par l'ADNlc est positif pour la T21.

Le premier objectif de l'introduction des examens par ADNlc dans la stratégie de dépistage prénatal de la T21 était de diminuer le nombre de prélèvements invasifs réalisés chez les femmes enceintes dans le cadre du caryotype d'emblée proposé aux femmes dont le risque estimé au décours du dépistage combiné était supérieur à 1/250 jusqu'en 2017. Cependant, il avait été noté que l'introduction des examens par l'ADNlc pourrait entraîner une diminution du repérage des anomalies chromosomiques autres que la T21 (du fait de la réduction de caryotypes).

Dans ce contexte, la DGS a saisi la HAS afin d'évaluer l'intérêt et l'impact du repérage d'autres anomalies chromosomiques par l'examen par l'ADN libre circulant dans le sang maternel réalisés dans le cadre du dépistage de la T21. L'agence de Biomédecine a été saisie en parallèle pour définir les modalités d'information des femmes et des professionnels, le processus de consentement et le formulaire de consentement éclairé.

En prenant en compte les données de la littérature sur la fréquence et les caractéristiques cliniques des différentes anomalies chromosomiques, les performances des examens basés sur l'ADNlc, l'état des pratiques en France et à l'étranger et les discussions avec le groupe de travail, les principales conclusions sont les suivantes :

Évolution du dépistage par examens basés l'ADNlc en France depuis 2018

En France, près de 130 000 examens par ADNlc ont été réalisés en 2022. En cas de résultat positif (1,36%), un prélèvement invasif en vue d'un diagnostic (par caryotype, FISH ou ACPA) peut être réalisé (70% à 80% des examens positifs) ou une échographie rapprochée, à 18 semaines d'aménorrhée (SA), peut aussi être proposée en fonction de l'anomalie suspectée. Le taux de dépistage par DPNI s'élève à 1,36% (61% des résultats positifs le sont pour la T21) avec une légère augmentation depuis 2019 (1,19%) liée à la montée en charge du repérage des autres trisomies que la T21. Compte-tenu de la fréquence faible des TAR et anomalies segmentaires (en population générale et sur DPNI), le nombre de prélèvements invasifs supplémentaire induit par ce dépistage est attendu faible et ne devrait par conséquent pas générer d'augmentation significative du risque iatrogène de fausses couches.

En outre, si les DPNI positifs ne représentent que 8,6% des indications de caryotype, 76,5% des caryotypes réalisés en 2022 pour un « dépistage positif d'aneuploïdie sur ADNlc », ont montré la présence d'une anomalie chromosomique fœtale déséquilibrée. En comparaison, 23,3% des signes d'appel échographiques (hors CN \geq 3,5MM) et 16,1% des marqueurs sériques seuls avec risque >1/50 aboutissent à

l'identification d'une anomalie chromosomique déséquilibrée, démontrant la bonne valeur prédictive du dépistage par ADNflc par rapport aux autres indications de caryotype.

Les différents types d'anomalies chromosomiques

Le périmètre de l'évaluation a pris en compte les anomalies chromosomiques susceptibles d'être identifiées par les examens basés sur l'ADNflc actuellement disponibles en France et identifiables par caryotype (soit d'une taille minimale de 5-7 Mb), compatibles avec une grossesse évolutive (les monosomies et polyploïdies sont donc exclues) et entraîner des conséquences fœtales ou obstétricales d'une particulière gravité.

Trois types d'anomalies ont été retenues dans le cadre de la présente évaluation :

- Les anomalies chromosomiques à risque de conséquences cliniques fœtales graves : il s'agit des **trisomies 2, 8, 13, 14, 15, 18 et 22** ;
- Les anomalies chromosomiques à risque de conséquences obstétricales graves : au vu des données actuellement disponibles, seule la **trisomie 16** a pour le moment été retenue compte-tenu du retentissement placentaire important ;
- Les **anomalies segmentaires non cryptiques déséquilibrées**.

Les trisomies 1, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 17, 19 et 20 n'ont pas été retenues compte-tenu de leur faible fréquence en population générale et sur DPNI, du faible taux de confirmation diagnostique, du risque faible de mosaïque fœtale et/ou du faible risque de retentissement fœtal ou placentaire.

Exceptées pour les trisomies 13,16 et 18, les données publiées sur les anomalies chromosomiques autosomiques sont rares, notamment du fait de leur plus faible fréquence en population générale et sur DPNI. Les études sont très hétérogènes entre elles. Ceci est notamment lié à l'année de l'étude, aux définitions très diverses des populations à risque et à l'inclusion de femmes sans risque augmenté d'aneuploïdies, aux taux variables de suivi des femmes en vue d'une confirmation diagnostique, des seuils choisis pour les anomalies segmentaires et aux techniques employées (plateforme utilisée, type et profondeur de séquençage).

Les trisomies « communes » 13 et 18

Les trisomies 13 et 18 sont les plus fréquentes après la trisomie 21. Le retentissement fœtal est très important puisque 95% aboutissent à un décès *in utero*. Pour les enfants nés vivants, les conséquences sont très lourdes conduisant dans 90% à un décès la première année. En fonction du mosaïcisme, certains peuvent toutefois atteindre l'âge adulte.

Le dépistage combiné du premier trimestre destiné au dépistage de la T21 semble aussi performant pour détecter la T13 et la T18 (avec toutefois des seuils de marqueurs sériques différents).

En 2022, en France, respectivement 159 et 305 examens basés sur l'ADNflc se sont révélés positifs pour T13 et T18, soit 0,1 et 0,2 % des examens par ADNflc réalisés (contre 0,8% pour la T21).

En population à risque augmenté d'aneuploïdies (définition variable entre les études), quel que soit l'âge gestationnel, le taux de faux positif est inférieur à 0,50% et la VPP est supérieure à 80% pour les T13 et T18.

Une trentaine de pays européens, ainsi que les États-Unis, le Canada, l'Australie et la Corée du Sud proposent le dépistage des trisomies 13, 18 et 21 basé sur l'ADNflc, avec parfois la possibilité d'y associer la recherche de dysgonosomies ou certaines microdélétions pour les populations à risque. En France, depuis 2022, la quasi-totalité des examens par ADNflc recherchent également la T13 et la T18 en plus de la T21, généralement sans surcoût pour la femme enceinte, bien que hors nomenclature.

Les trisomies autosomiques rares (2, 8, 9, 14, 15, 16 et 22)

Elles sont généralement létales *in utero* lorsqu'elles sont homogènes. Quand la mosaïque est fœtale, les manifestations cliniques et leur sévérité peuvent être très variées en fonction du chromosome impliqué, du taux de mosaïcisme et du type de cellules touchées. L'intérêt du repérage des mosaïques placentaires concerne surtout la trisomie 16 qui augmente le risque de retard de croissance *in utero* (RCIU), d'accouchement prématuré ou de prééclampsie.

Le repérage des trisomies autosomiques rares (TAR) est également complexe avec des marqueurs sériques peu spécifiques et des signes d'appel échographiques (SAE) très variables. En cas de suspicion de TAR à l'échographie du premier trimestre, la situation n'entre pas dans le cadre d'un DPNI puisqu'un examen diagnostique sera proposé d'emblée. Toutefois, les SAE sont le plus souvent repérés à l'échographie morphologique du second trimestre. Le DPNI trouverait ici son intérêt pour obtenir un diagnostic plus précoce et limiter l'impact psychologique d'une IMG tardive. Le RCIU peut être un signe de T16 mais il est le plus souvent remarqué au 3ème trimestre de grossesse alors qu'une adaptation du suivi de grossesse pourrait limiter les risques de conséquences graves. Parmi les 129 804 ADNflc examinés en 2022, 106 (0,08 %, soit 6% des 1 767 examens positifs) résultats ont indiqué une suspicion d'aneuploïdie rare.

Les VPP des examens basés sur l'ADNflc pour les TAR sont très variables d'une étude à l'autre, varient de 0 à 57% (majoritairement < 20 %) et les VPP les plus élevées sont observées sur de très faibles effectifs ou des suivis incomplets des femmes enceintes (manque d'examens de confirmation diagnostique).

À l'étranger, la Belgique permet le rendu de résultats incidents pour les TAR et aux États-Unis, si la recherche de TAR est possible, les sociétés savantes ne la recommandent pas du fait de données de performances limitées. En France, dans 55% des DPNI réalisés pour risque augmenté de T21, d'autres anomalies sont aussi recherchées (TAR, anomalies segmentaires) avec des coûts variables selon les laboratoires et le parcours de soins.

Les anomalies segmentaires non cryptiques

L'expression phénotypique des anomalies segmentaires non cryptiques est variable et dépendant de facteurs tels que le chromosome impliqué, les points de cassure et le mosaïcisme. Le caractère *de novo* et déséquilibré d'une anomalie segmentaire ainsi que des bases de données permettent toutefois de se prononcer sur le pronostic dans la majorité des cas.

Comme pour les TAR, leur repérage par échographie (y compris au deuxième trimestre de grossesse) ou marqueurs sériques est difficile.

Leur fréquence sur DPNI est également équivalente à celle des TAR (115 résultats positifs en 2022).

La VPP des examens basés sur l'ADNflc varie de 3 à 74,2% pour les anomalies segmentaires, principalement en fonction du seuil de taille choisi et du taux de suivi des femmes enceintes.

À l'étranger, les Pays-Bas et la Belgique rendent les résultats de certaines anomalies segmentaires découvertes fortuitement. En France, certains laboratoires proposent la recherche d'anomalies de plus de 7Mb et l'ACLF recommande de rapporter les anomalies de structures uniquement s'il s'agit d'un remaniement compatible avec une anomalie de structure cytogénétique classique (dérivé de translocation, recombinant d'inversion, ...)

Préférence des femmes pour le recours aux examens basés sur l'ADNflc

En France, les femmes ont de plus en plus recours aux examens par ADNflc pour le repérage d'anomalies chromosomiques autres que la T21, traduisant une clarification du parcours de soins mais également leur souhait d'avoir un maximum d'informations sur la santé de leur fœtus (avec une augmentation des examens par ADNflc effectués pour convenance personnelle). Ce souhait doit être mis en balance avec l'anxiété générée par un examen basé sur l'ADNflc positif, qui peut persister même après un diagnostic normal, et les risques induits par les examens diagnostiques proposés à la suite d'un dépistage positif. Le caractère traitable d'une pathologie (ayant un impact sur le fœtus, le nourrisson ou la mère) représente aussi un élément important pour les femmes pour recourir aux examens par ADNflc.

Les enjeux du repérage d'autres anomalies chromosomiques

L'extension du repérage des anomalies chromosomiques en dehors de la trisomie 21 soulèvent plusieurs enjeux :

- Des enjeux de santé publique : il s'agit de renforcer l'efficacité du dépistage prénatal des anomalies chromosomiques sans augmenter significativement le nombre de prélèvements invasifs pour limiter le risque de pertes fœtales iatrogènes. Un programme de dépistage établi permettra une harmonisation des pratiques, du parcours de soins proposé aux femmes enceintes et la délivrance d'informations fiables et homogènes ;
- Des enjeux économiques : une extension des anomalies dépistées devrait engager des coûts limités pour la société par l'utilisation très majoritaire en France de méthodes de séquençage pangénomique (pas de surcoût de réactif) tout en permettant une équité de traitement dans d'accès au dépistage pour toutes les femmes (pas de surcoût à la charge de certaines femmes enceintes). La prise en charge précoce de pathologies dépistées en prénatal, comme la T16, pourraient en outre limiter la morbidité en mettant en place une surveillance adaptée
- Des enjeux organisationnels qui reposent principalement sur le temps nécessaire à la délivrance d'une information juste et compréhensible par les femmes enceintes en vue du recueil de leur consentement éclairé ;
- Et des enjeux éthiques qui sous-tendent tous les autres et sont basés sur les principes de respect de l'autonomie, de non-malveillance, de justice et l'équité et sont très fortement liés aux enjeux d'information et de communication. Une information documentée, objective, comprise par la femme enceinte et délivrée en dehors d'une situation d'urgence (dépistage combiné du premier trimestre avec risque augmenté par exemple) est primordiale pour permettre une décision éclairée. Elle nécessite la mise à disposition de documents d'informations régulièrement mis à jour (au vu des dernières données disponibles sur les conséquences des anomalies, les évolutions de la technologie et la performance des examens) et une formation adéquate des prescripteurs. Le droit de ne pas savoir doit aussi être respecté. La stratégie de dépistage devrait s'établir dans un principe d'équité d'accès à l'offre de dépistage, sans disparités individuelles ou territoriales.

Il serait utile d'évaluer la compréhension des couples à l'égard du l'examen par l'ADNflc.

Recommandations

Considérant les éléments suivants qui plaident pour l'extension du repérage d'autres anomalies chromosomiques par les examens par ADNflc réalisés dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 :

- Le risque de conséquences fœtales graves pour les enfants nés avec une trisomie partielle ou en mosaïque des chromosomes 2, 8, 9, 13, 14, 15, 18 et 22 ;

- Le cas particulier de la trisomie 16 placentaire qui revêt un enjeu particulier d'information des professionnels de santé compte-tenu de sa fréquence relativement élevée et des conséquences importantes pour la mère, l'enfant et l'organisation de la fin de grossesse.
- Le mauvais pronostic associé aux anomalies segmentaires non cryptiques déséquilibrées avec un caractère *de novo* ;
- Les difficultés actuelles de repérage de ces anomalies par le dépistage combiné du premier trimestre, les marqueurs sériques maternels ou des signes d'appel échographiques au premier trimestre de grossesse compte-tenu de la diversité des atteintes possibles ;
- La faible augmentation attendue du taux de prélèvements invasifs en vue de l'établissement d'un diagnostic et le faible risque de pertes fœtales induites ;
- La reconnaissance de la pratique de cette technique depuis plusieurs années permettant une meilleure maîtrise soulignée par les experts du GT et une diminution du taux d'échecs ;
- L'absence de coût supplémentaire pour le dépistage d'autres anomalies chromosomiques du fait de l'utilisation très majoritaire de méthodes de séquençage pangénomique ;
- Les iniquités actuelles d'accès aux examens de dépistage et de coût à la charge de la femme enceinte ;

Tout en prenant en compte les limites liées :

- Aux incertitudes sur les conséquences cliniques associées à certaines TAR très dépendantes du chromosome impliqué, de la région concernée, de sa taille et du mosaïcisme ;
- Aux rares données disponibles pour les trisomies 1, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 17, 19 et 20 qui montrent actuellement une faible fréquence en population générale et sur DPNI, un faible taux de confirmation diagnostique, et une forte probabilité d'être confinées au placenta (et donc une faible probabilité d'être présente chez le fœtus) ;
- Au manque d'études de bonne qualité méthodologique et d'effectif suffisant actuellement disponibles dans la littérature pour évaluer la performance des examens pour les anomalies chromosomiques rares ;
- À l'hétérogénéité des études en termes de technologie employée, méthode de séquençage, caractéristiques des patientes incluses et définitions des populations à risque augmenté d'anomalies chromosomiques ;
- À la disponibilité en France d'un seul test ADNflc validé pour le repérage des TAR et des anomalies segmentaires non cryptiques ;

La HAS recommande :

- **De proposer aux femmes répondant aux conditions de l'arrêté du 14 décembre 2018, la recherche d'anomalies chromosomiques compatibles avec une grossesse évolutive et susceptibles d'entraîner des conséquences fœtales ou obstétricales d'une particulière gravité.** En l'état actuel des connaissances et au regard des prévalences de l'atteinte fœtale et des conséquences connues d'une atteinte placentaire, les anomalies répondant à ces critères sont les trisomies **2, 8, 9, 13, 14, 15, 16, 18, 21 et 22 et les anomalies segmentaires non cryptiques.**
- **D'étendre les indications des examens par ADNflc aux situations suivantes :**
 - **en cas d'antécédent de grossesse avec aneuploïdie,**

- **si un des parents est porteur d'une translocation robertsonienne impliquant un chromosome 13,**
- **en cas de profil de marqueurs sériques maternels du premier trimestre évocateurs de trisomie 13 ou 18.** Cette recommandation implique qu'une probabilité de T13 ou de T18 soit indiquée par les laboratoires à l'issue du dépistage combiné du premier trimestre ;
- Qu'une **information compréhensible par les femmes enceintes¹ soit mise en place pour leur permettre une décision éclairée quant à la réalisation des examens de dépistage et de diagnostic ;**
- Qu'une formation des prescripteurs soit prévue afin de garantir la qualité de l'information délivrée et l'autonomie des femmes dans la prise de décision, notamment dans le contexte d'augmentation du nombre d'anomalies dépistées ;
- Qu'un **temps dédié à l'information sur le dépistage** soit prévu dans le parcours de soins de la femme enceinte, en amont de la prescription de l'examen, avec une juste rémunération des praticiens. Les modalités d'informations des femmes enceintes seront définies par l'ABM. Cela implique une adéquation des moyens humains et financiers dédiés à la mise en œuvre et au suivi de l'extension du dépistage des anomalies chromosomiques.

Avant la mise en œuvre de ces recommandations, il conviendra de s'assurer, notamment via les données récoltées pour les bilans annuels de l'Agence de la biomédecine de la faisabilité du suivi :

- De l'impact de l'extension des indications des examens par ADNflc et des anomalies chromosomiques sur le nombre de prélèvements invasifs en vue de l'établissement d'un diagnostic ;
- De la conformité des taux d'anomalies chromosomiques repérées à celui attendu ;
- De la stabilité ou l'amélioration du taux d'anomalies diagnostiquées à la suite d'un résultat positif à l'examen par l'ADNflc les années qui suivront la mise en œuvre de la recommandation.

La HAS encourage la mise en œuvre et la publication d'études de bonne qualité, avec des données récentes et dans une population comparable à la population ciblée en France pour les examens ADNflc, pour évaluer le taux de détection et la performance des examens par ADNflc pour les différentes anomalies chromosomiques recherchées.

La liste des TAR dont le repérage est recommandé devra être revue en fonction des données qui seront rendues disponibles sur les conséquences des différentes anomalies chromosomiques et sur la performance des examens par ADNflc.

Les modalités de consentement seront définies par l'Agence de la biomédecine qui a été saisie en parallèle par la DGS pour définir les modalités d'information des femmes et des professionnels, le processus et le formulaire de consentement éclairé. Les incertitudes liées aux résultats des examens ADNflc devront y être intégrées.

La HAS précise que :

¹ La femme est au centre du dispositif et prend toutes les décisions relatives à sa grossesse. Son autonomie doit être respectée. Il est toutefois recommandé d'impliquer le plus souvent possible le couple, en respectant le souhait de la femme.

[\(Arrêté du 14 décembre 2018 modifiant l'arrêté du 23 juin 2009 - JORF n° 0294 du 20/12/2018\)](#)

- La question du repérage prénatal de certaines dysgonosomies, ayant un retentissement plus tardif (jeune enfance, adolescence, voire âge adulte) devrait être posée dans des travaux futurs, de même que celle portant sur certains microremaniements, si la technologie évolue et que des données de bonne qualité sont rendues disponibles ;
- Dans le cadre de l'analyse par séquençage du génome complet, l'identification par les examens par ADNfc de pathologies maternelles, comme la présence d'un processus tumoral maternel ou une prééclampsie, étant possible et la conduite à tenir n'étant pas codifiée à ce jour, une réflexion devrait être menée.

1. Contexte

1.1. Dépistage prénatal d'anomalies chromosomiques

Au cours d'une grossesse, sept visites de consultation prénatale sont recommandées chez la femme (1, 2). Une échographie avec mesure de la clarté nucale est réalisée au premier trimestre et sert à la datation du début de la grossesse, la détermination du nombre d'embryons et leur implantation dans la cavité utérine. D'autres échographies sont réalisées aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres respectivement pour la morphologie et pour apprécier le bon développement du fœtus, la localisation du placenta et certaines pathologies maternelles (3, 4).

En France, l'arrêté du 23 juin 2009 modifié par l'arrêté du 14 décembre 2018² prévoit que lors de la consultation médicale prévue à l'article R2131-2 du code de la santé publique³ (premier trimestre) (5), toute femme enceinte, quel que soit son âge, soit informée de la possibilité de recourir à un dépistage permettant d'évaluer le risque de trisomie 21 (T21) pour l'enfant à naître (6).

Ce dépistage, réalisé entre la 11^{ème} et la 13^{ème} semaine d'aménorrhée (11 SA – 13 SA + 6 jours) combine trois principaux facteurs pour déterminer le niveau de risque de T21 :

- l'âge de la mère,
- le dosage des marqueurs sériques du premier trimestre (dosage de la fraction libre de la β -hCG (hormone gonadotrophine chorionique humaine) et de la PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein A) réalisé à partir d'un prélèvement sanguin, et
- les mesures échographiques de la clarté nucale en rapport avec la longueur crânio-caudale (5).

L'analyse de ces trois variables se traduit par un résultat dit « combiné » qui est communiqué sous forme de probabilité/risque d'avoir un enfant atteint de T21.

Selon le niveau de risque évalué par le dépistage combiné, il est proposé à la femme enceinte (5)⁴ :

- pour un niveau de risque inférieur à 1/1000 : un suivi habituel de grossesse ;
- pour un risque compris entre 1/1 000 et 1/51 : un examen basé sur l'ADNf1cT21 (dit dépistage prénatal non invasif ou DPNI). Si le résultat est positif, la réalisation d'un caryotype fœtal est proposée ;
- pour un risque supérieur ou égal à 1/50 : un caryotype fœtal est proposé d'emblée. Un DPNI de la T21 par ADNf1c pourra cependant être réalisé selon le choix éclairé de la femme enceinte.

² [Arrêté du 14 décembre 2018 modifiant l'arrêté du 23 juin 2009 modifié fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de trisomie 21 - Légifrance \(legifrance.gouv.fr\)](#)

³ [Article R2131-2 - Code de la santé publique - Légifrance \(legifrance.gouv.fr\)](#)

⁴ [Arrêté fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals... Trisomie 21](#)

Principe des examens basés sur l'ADNflic :

Les examens basés sur l'ADN libre circulant représentent une technique non invasive (un simple échantillon de sang maternel suffit). L'ADN fœtal circulant dans le sang maternel est principalement d'origine placentaire. L'objectif des examens basés sur l'ADNflic est de rechercher dans l'ADN libre en circulation dans le sang maternel une surreprésentation éventuelle du nombre de copies d'un chromosome. La fraction fœtale (FF), un jumeau évanescent, un mosaïcisme, des facteurs maternels tels qu'un IMC élevé (ayant un impact sur la FF), une tumeur, et des causes auto-immunes ou sanguines peuvent également donner des résultats faussement positifs ou négatifs ou ininterprétables.

Cinq types de tests ADNflic marqués CE sont disponibles en France et distribués dans 27 laboratoires. Deux laboratoires privés réalisent près de deux tiers des examens en France. Le test du fabricant Illumina est le plus répandu. Près de 90% des tests commercialisés utilisent une méthode de séquençage pangénomique. Ils ont tous la capacité de détecter les trisomies 13, 18 et 21 (cf. Annexe 5).

En l'absence d'un dépistage combiné au premier trimestre, la femme enceinte est informée de la possibilité de recourir à un dépistage par les seuls marqueurs sériques (MSM) au cours du deuxième trimestre. En fonction du résultat de cette évaluation, un dépistage par examen basé sur l'ADNflic est proposé à la femme enceinte

En cas de résultat limite ou ininterprétable après deux essais, un prélèvement invasif à visée diagnostique est en général proposé⁵.

En outre, un dépistage par ADNflicT21 est proposé d'emblée sans avoir recours à l'étape des marqueurs sériques dans les situations suivantes : grossesses multiples, antécédent de grossesse avec T21, pour des parents porteurs d'une translocation robertsonienne impliquant un chromosome 21 selon le conseil génétique. Il faut en moyenne cinq jours ouvrables pour obtenir le résultat de l'examen par ADNflic. En cas d'antécédent d'une autre aneuploïdie, la femme doit être adressée à un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN).

L'examen par ADNflic est totalement remboursé par l'assurance maladie quand la femme enceinte remplit l'une des conditions précitées listées dans l'arrêté du 14 décembre 2018. En dehors de ces indications, le coût est à la charge de la femme enceinte.

En pratique, dans la quasi-totalité des cas (99,8%), les résultats de T13 et T18 (indications hors nomenclature) sont rendus en plus de la T21 par les laboratoires, sans surcoût pour la femme enceinte. La recherche des autres trisomies et des anomalies de structure (indications hors nomenclature) est plus variable et le coût pour la patiente est dépendant des laboratoires d'analyses. Ces pratiques s'appuient notamment sur les recommandations de bonnes pratiques émises par l'association des cytogénéticiens de la langue française (ACLF) qui préconise de dépister les trisomies 13, 18 et 21 par recours aux examens par ADNflic. Si d'autres anomalies sont observées lors du dépistage de la T21, l'ACLF recommande de ne rendre les résultats que pour les trisomies 2, 8, 9, 12, 14, 15, 16 et 22.

Le dépistage des anomalies chromosomiques se poursuit tout au long de la grossesse avec les examens morphologiques du 2ème et 3ème trimestre.

⁵ [Arrêté du 14 décembre 2018 modifiant l'arrêté du 23 juin 2009 modifié fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de trisomie 21 - Légifrance \(legifrance.gouv.fr\)](#)

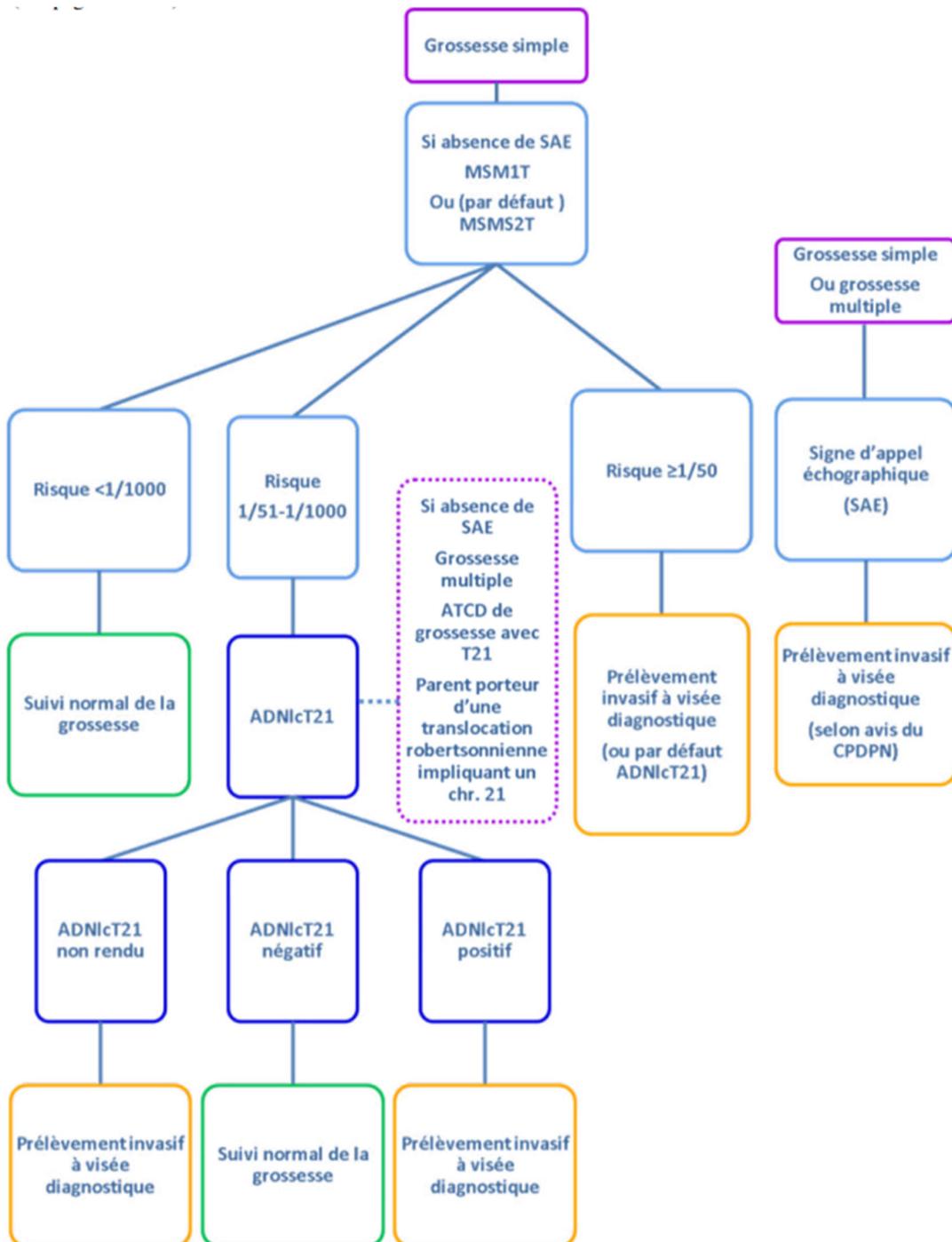


Figure 1 : le dépistage de la trisomie 21 en France

MSM1T : marqueurs sériques maternels du premier trimestre de grossesse ; MSM2T : marqueurs sériques maternels du deuxième trimestre ; SAE : signe d'appel échographique ; ATCD : antécédent ; ADNiC21 : examen par ADN libre circulant de la trisomie 21 ; CPDPN : centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. (Source : Arrêté du 14 décembre 2018 modifiant l'arrêté du 23 juin 2009 modifié fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de trisomie 21)

1.2. Saisine

La procédure de dépistage prénatal de la trisomie 21 (T21) a évolué en 2017 à la suite d'une recommandation de santé publique émise par la HAS (6). Elle repose actuellement sur un dépistage ciblé et prévoit désormais le recours à des examens par ADN fœtal libre circulant (ADNflc) chez les femmes dont le niveau de risque fœtal de T21 est compris entre 1/1000 et 1/51 à l'issue du dépistage combiné

du premier trimestre selon un arrêté du ministère de la santé (5). Le premier objectif de l'introduction des examens par ADNflc dans la stratégie de dépistage prénatal de la T21 était de diminuer le nombre de prélèvements invasifs (amniocentèse ou choriocentèse) réalisés chez les femmes enceintes dans le cadre du caryotype d'emblée proposé aux femmes dont le risque estimé au décours du calcul de risque combiné était supérieur à 1/250 jusqu'en 2017. Cependant, il avait été noté que l'introduction des examens par ADNflc pourrait entraîner une diminution du repérage des anomalies chromosomiques autres que la T21 (du fait de la réduction de caryotypes).

Dans ce contexte, la DGS a saisi la HAS afin d'évaluer l'intérêt et l'impact du repérage d'autres anomalies chromosomiques par les tests ADN libre circulant dans le sang maternel réalisés dans le cadre du dépistage de la T21 (cf. Annexe 1).

La DGS a saisi en parallèle l'ABM (Agence de la Biomédecine) pour définir les modalités d'information des femmes et des professionnels, le processus de consentement et le formulaire de consentement éclairé.

2. Objectifs du travail

2.1.1. Périmètre de l'évaluation

Le diagnostic prénatal en France est inclus dans la définition de la médecine fœtale, entendue au sens de l'article L. 2131-1 du code de la santé publique_ comme « des pratiques médicales, notamment cliniques, biologiques et d'imagerie, ayant pour but le diagnostic et l'évaluation pronostique ainsi que, le cas échéant, le traitement, y compris chirurgical, d'une affection d'une particulière gravité ou susceptible d'avoir un impact sur le devenir du fœtus ou de l'enfant à naître »..

Les anomalies chromosomiques entrant dans le périmètre de l'évaluation doivent répondre aux critères cumulatifs ci-dessous :

- **l'anomalie chromosomique doit pouvoir être repérée à partir des examens par ADNflic actuellement disponibles en France**, selon l'analyse préliminaire de la littérature sur les performances des examens basés sur l'ADNflic (7-9) et/ou l'état actuel des pratiques sur le recours aux examens par ADNflic, en France (10, 11) et à l'international ;
- **l'anomalie chromosomique doit être non cryptique, c'est-à-dire d'une taille permettant son diagnostic sur un caryotype** (les microremaniements sont ainsi exclus);
- **l'anomalie chromosomique doit être susceptible d'entraîner des conséquences graves pour le fœtus ou l'enfant à naître ou d'avoir un impact important sur le suivi de la grossesse** (retentissement obstétrical) (10, 12) ;

Sur la base des critères ci-dessus et sous réserve de disposer de données suffisantes dans la littérature scientifique, l'évaluation a porté sur les trisomies 13, 18, les trisomies autosomiques rares (TAR) et les anomalies segmentaires non cryptiques, compatibles avec une grossesse évolutive et susceptibles d'entraîner des conséquences fœtales ou obstétricales d'une particulière gravité.

2.1.2. Objectifs de l'évaluation

L'objectif du présent travail est d'évaluer **l'intérêt et l'impact du repérage d'autres anomalies chromosomiques** (*i.e.* trisomies autosomiques et anomalies segmentaires non cryptiques) **par les examens basés sur l'ADN libre circulant dans le sang maternel réalisés dans le cadre du dépistage de la T21.**

2.1.3. Cible de la recommandation

Cette recommandation de santé publique s'adresse aux pouvoirs publics.

2.1.4. Étapes de l'évaluation

Pour atteindre l'objectif de l'évaluation, le contexte dans lequel s'effectue cette recommandation a été précisé à partir de :

- Une description de la fréquence et de l'histoire naturelle des différentes anomalies chromosomiques retenues dans l'évaluation (données épidémiologiques, malformations associées, fréquences des avortements spontanées, ...) sous réserve de données disponibles (en particulier sur les anomalies rares) ;
- Un état des lieux des pratiques actuelles du dépistage prénatal des anomalies chromosomiques en France (y compris l'impact et les résultats en matière de caryotypes fœtaux réalisés et de

nombre d'anomalies chromosomiques repérées au cours du dépistage de la trisomie 21), en collaboration avec l'ABM ;

- Un état des lieux des recommandations internationales professionnelles et/ou de santé publique en matière de dépistage prénatal des anomalies chromosomiques ;
- Une analyse des performances des examens basés sur l'ADNflc pour le repérage des différentes anomalies retenues. **Sous réserve de données disponibles, l'évaluation des performances a porté sur une population à risque augmenté de trisomie 21** (risque de T21 estimé par le résultat du calcul du risque combiné du premier trimestre entre 1/1000 et 1/51 et/ou antécédent de grossesse avec T21 ou pour des parents porteurs d'une translocation robertsonienne impliquant un chromosome 21). **À défaut de la disponibilité de données dans cette population spécifique, une population comparable a été considérée.** Le cas échéant cette évaluation a porté sur la population générale (cf. Annexe 4).
- Une analyse des données publiées sur l'acceptabilité et/ou les préférences de femmes enceintes vis-à-vis des examens par ADNflc ;
- Une analyse des enjeux soulevés par le dépistage des autres anomalies chromosomiques à partir des examens par ADNflc (enjeux de santé publique, économiques, organisationnels et éthiques).

3. Méthode

3.1. Étapes d'élaboration de la recommandation

La méthode de travail a été élaborée par le service évaluation de santé publique et évaluation des vaccins (SESPEV) et présentée en commission d'évaluation économique en santé publique (CEESP) le 7 novembre 2023. La note de cadrage a été validée le 22 novembre 2023 par le Collège de la HAS après une consultation des parties prenantes du 4 septembre au 15 octobre 2023 (13).

Les services de la HAS ont élaboré cette recommandation de santé publique à partir de la revue de la littérature et de l'analyse critique des données scientifiques disponibles sur les différentes questions d'évaluation identifiées lors de la phase de cadrage, d'informations fournies par l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM), et des données provenant de l'Agence de la biomédecine (ABM).

Un appel à candidatures a été lancé du 4 au 30 décembre 2023 en vue de la **constitution d'un groupe de travail composé d'experts externes** à la HAS (cf. liste des participants en fin de document). Cet appel à candidatures a été diffusé sur le site de la HAS et par le canal de parties prenantes. Il a été constitué de manière à réunir les professionnels de santé dans les domaines de compétence de la biologie médicale, la génétique et la cytogénétique, la gynécologie-obstétrique, l'échographie, l'éthique médicale, la sociologie médicale et la santé publique ainsi que des usagers du système de santé concernés par les anomalies chromosomiques évaluées. Le groupe de travail s'est réuni le 11 avril et 21 juin 2024.

Le projet de recommandation a été présenté et discuté au cours d'une réunion de la **commission évaluation économique et santé publique (CEESP)** de la HAS le 25 juin 2024. La CEESP a validé la recommandation sous condition que les contributions reçues lors de la consultation des parties prenantes ne soient pas de nature à la modifier. La consultation de parties prenantes s'est déroulée du 28 juin au 13 juillet 2024 (voir document complémentaire).

Sur proposition de la CEESP et du bureau de la CEESP du 6 septembre 2024, le **Collège de la HAS** a validé la présente recommandation le 26 septembre 2024.

Conformément aux obligations réglementaires auxquelles est soumise la HAS et au guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts dont elle s'est dotée, les membres des services de la HAS et du groupe d'experts externes à la HAS ayant participé à l'élaboration de la présente recommandation ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS. Les liens d'intérêts déclarés ont fait l'objet d'une analyse et d'un examen par le comité de validation des déclarations publiques d'intérêts de la HAS. Leurs déclarations publiques d'intérêts sont consultables sur le site <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

3.2. Stratégie de recherche documentaire

Les stratégies de recherche documentaire pour répondre aux étapes d'évaluation en 2.1.4 sont présentées en Annexe 3. La recherche initiale a porté sur la période de janvier 2000 à octobre 2023. Une veille a ensuite été réalisée jusqu'à fin août 2024.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- Pour la littérature internationale : la base de données Medline et Embase ;
- La Cochrane Library ;
- Les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;

- Les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et parties prenantes sollicitées et les références citées dans les documents analysés.

Modalités de sélection bibliographique et d'analyse des données et de la qualité méthodologique

La sélection des publications (recommandations, méta-analyses, revues systématiques, études randomisées, cohortes observationnelles) et l'analyse de la qualité méthodologique des publications retenues ont été effectuées avec les grilles d'analyse suivantes : PRISMA pour les méta-analyses ; R-AMSTAR-2 pour les revues systématiques, CONSORT pour les essais cliniques randomisés, STROBE pour les études observationnelles et QUADAS-2 pour les études diagnostiques de validité.

Le nombre d'études identifiées, sélectionnées et retenues ou exclues (avec les motifs d'exclusions) est rapporté en 4.3.3.1, 4.4.3.1 et 4.5.3.1.

3.3. Stratégie de sélection bibliographique

Conformément au tableau PICOT présenté en Annexe 4, la sélection des études portant sur la performance des examens basés sur l'ADNfbc a été effectuée selon les critères suivants, par ordre de priorité :

1. **Design de l'étude** : les méta-analyses identifiées au décours de la recherche bibliographique ont été d'abord considérées.
2. **Anomalies pour lesquelles l'examen par ADNfbc est évalué** : exclusion des études portant uniquement sur la T21 ;
3. **Informations nécessaires à l'analyse des performances des examens par ADNfbc** : Il s'agit notamment de la VPP et du TFP, le cas échéant des données nécessaires à un calcul de ces critères de performance :
 - Le taux de faux-positif peut être calculé à partir des formules suivantes : $TFP = FP / (FP + VN) = 1 - \text{spécificité}$.
 - La VPP peut être calculée selon les formules suivantes : $VPP = VP / (VP + FP) = \frac{\omega \cdot se}{\omega \cdot se + (1 - \omega) \cdot (1 - sp)}$ avec sp= spécificité, se=sensibilité et ω =prévalence ;
4. **Type de grossesses inclus** : Les études portant uniquement sur des grossesses multiples ont été exclues. Les études incluant les grossesses singletons et multiples ont été incluses afin d'avoir une population la plus représentative possible de la population cible en France ;
5. **Période de réalisation de l'examen** : Les performances des examens basés sur l'ADNfbc étant liées notamment à la fraction fœtale et celle-ci augmentant avec l'âge gestationnel, il a été choisi de ne conserver que les méta-analyses pour lesquelles les examens avaient été réalisés au premier trimestre de la grossesse (entre 10 et 14 SA) ou au moins dans des analyses de sensibilité, ou à défaut pour lesquelles au moins 80% de la population d'étude avait effectué l'examen durant le premier trimestre de grossesse quand cela était précisé dans la méta-analyse. Les méta-analyses (ou études) incluant les examens effectués exclusivement à partir du 2ème trimestre de grossesse ont été exclues ;
6. **Risque de biais** selon PRISMA pour les méta-analyses ou CONSORT pour les essais cliniques randomisés, STROBE pour les études observationnelles et QUADAS-2 pour les études diagnostiques de validité. Les méta-analyses et études à risque de biais élevé ont été exclues.

Lorsque, ces critères étaient remplis dans une méta-analyse pour une anomalie chromosomique donnée, les études individuelles n'ont pas été prises en compte. À défaut, des essais randomisés de bonne qualité méthodologique et/ou études observationnelles comparatives ont été sélectionnées et ont suivi le même processus de sélection.

Les critères suivants ont été considérés pour apprécier la propension des études à répondre aux questions portant sur la performance des examens sans constituer des motifs d'exclusion :

1. **Niveau de risque de la population considérée** : La VPP est dépendante de la prévalence de l'anomalie recherchée et cette dernière est attendue plus élevée dans les populations à haut risque d'aneuploïdies. En l'absence d'analyse spécifique sur une population à risque, les résultats en population générale ou tous risques confondus ont été considérés dans l'évaluation. Compte-tenu de l'hétérogénéité des définitions de « populations à risques », toutes ont été acceptées : examen combiné du premier trimestre, signes échographiques, marqueurs sériques maternels, âge maternel avancé, et/ou antécédents personnels ou familiaux d'anomalie chromosomique.
2. **Conséquences fœtales ou obstétricales** : en fonction du chromosome impliqué, du point de cassure (pour les anomalies segmentaires) et du mosaïcisme, les conséquences fœtales ou obstétricales peuvent être variées. Le cas échéant, la non-vérification de ce critère sera explicitement mentionné dans le descriptif de l'étude.
3. **Particularités pour les anomalies segmentaires** :
 - **Diversité des anomalies segmentaires** : Les anomalies segmentaires étant très variées, il n'est pas possible de calculer des performances pour chaque région chromosomique, elles seront donc considérées de manière groupée, éventuellement différenciées en fonction de leur taille.
 - **Taille des anomalies chromosomiques** : pour l'évaluation des anomalies segmentaires, n'ont été considérées que les études pour lesquelles des analyses distinctes ont été faites pour les anomalies non cryptiques (des résultats groupés incluant des microremaniement (<5Mb) représentaient un critère d'exclusion).

4. Résultats

4.1. Évolution du dépistage par examen ADNflc en France et impact

Les données du dernier rapport médical et scientifique de l'Agence de la Biomédecine (14) indiquent qu'entre 2018 et 2022, le nombre de femmes ayant eu un examen basé sur l'ADNflc a augmenté de 69,3% (76 653 en 2018 contre 129 804 en 2022) dans un contexte de diminution des naissances, ce qui est corrélé avec la mise en place et la montée en charge de cette activité et la clarification du parcours de soins des femmes enceintes.

Le taux de résultats non exploitables (impossibilité de rendre positif ou négatif après deux examens) s'est nettement amélioré au cours des dernières années (il était de 1,1% en 2019 et est de 0,27% en 2022). Une part de l'explication est liée à l'amélioration technologique, à l'expérience acquise des laboratoires ainsi qu'à la diminution importante de ces taux de résultats non exploitables dans les laboratoires avec une très forte activité.

Le taux de dépistage positif de l'ADNflc en 2022 (1,36%) reste stable depuis 2019 (respectivement 1,19%, 1,19% et 1,32% en 2019, 2020 et 2021), avec une légère augmentation en 2021 et 2022 qui correspond à la montée en charge du dépistage des trisomies 13, 18, 21, et autres trisomies. Parmi les 129 804 ADNflc examinés en 2022, 1 082 (0,8% soit 61,2% des 1 767 examens positifs) ont indiqué une trisomie 21 fœtale. Dans la même population, 159 (0,1 %) examens indiquaient une trisomie 13, 305 (0,2 %) une trisomie 18 et 221 (0,2 %) une autre anomalie chromosomique fœtale, correspondant dans 106 cas à une suspicion d'aneuploïdie rare.

La principale indication pour la réalisation d'un examen par ADNflc sont les marqueurs sériques : en 2022, 75,6% des examens ADNflc ont été réalisés après marqueurs sériques (du premier et du deuxième trimestre) indiquant un risque compris entre 1/50 et 1/1 000. Les autres indications retenues représentent une part beaucoup plus faible des indications (grossesses multiples 8,9% et anomalie chromosomique parentale ou antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal 1,6%). Dans 2,6% des cas, un examen par ADNflc a été pratiqué alors que le risque calculé par les marqueurs sériques était $\geq 1/50$; les données disponibles indiquent donc que près de 50% des dépistages par marqueurs sériques $\geq 1/50$ aboutissent à la réalisation d'un examen par ADNflc et non à un caryotype d'emblée. Dans 2,5% des cas, l'examen a été réalisé en première intention pour convenance personnelle, y compris âge maternel isolé, et dans 4% des cas, l'examen est réalisé alors que le dépistage par les marqueurs sériques indique un risque inférieur à 1/1 000.

Sur le nombre de prélèvements invasifs à visée diagnostique, une augmentation du nombre de diagnostics prénataux de la trisomie 21 avait été observée depuis 2019 (1 930 en 2019, 2 045 en 2020 et 2 199 en 2021), ceci dans un contexte de diminution du nombre de naissances et d'augmentation de l'âge des mères. En 2022, et pour la première fois depuis le recueil des données individuelles des fœtus (année 2019), le nombre de caryotypes réalisés a diminué par rapport à 2021 (-10,5%) et 2020 (-3,6%). Cette diminution est observée dans un contexte de diminution du nombre de naissances (-2,6%), d'une augmentation du nombre d'examens par ADNflc réalisés (+0,6%) lié à une amélioration de l'accès aux examens par ADNflc dans le parcours de soins des femmes enceintes, d'une diminution du nombre de fœtus prélevés pour analyse de cytogénétique (-5,3%). Cette diminution du nombre de caryotype est aussi observée dans un contexte d'augmentation du nombre de fœtus ayant bénéficié d'une analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) sans caryotype (+6,9%) en lien avec une évolution des pratiques des laboratoires qui ne réalisent plus de caryotype systématique devant un signe d'appel échographique, mais uniquement une analyse ACPA qui est pratiquée sur un prélèvement invasif.

Toutes anomalies confondues, 7,7% des prélèvements invasifs pour caryotype et/ou ACPA avaient pour origine un DPNI positif en 2021 et 8,6% en 2022.

Sur le nombre d'anomalies repérées, le diagnostic prénatal des dysgonosomies a diminué de manière constante entre 2018 et 2020, a augmenté en 2021 avant de diminuer de nouveau en 2022. Une diminution du nombre d'anomalies chromosomiques *a priori* équilibrées identifiées en prénatal a également été observée entre 2018 et 2021 et rend compte de la diminution du nombre de prélèvements invasifs en vue de l'établissement du caryotype fœtal ainsi qu'un recours plus fréquent à l'ACPA sans caryotype associé lors de signes d'appel échographiques aboutissant au diagnostic fortuit de ces anomalies

En revanche, la fréquence des anomalies déséquilibrées diagnostiquées rapportées au nombre de caryotypes réalisés par indication montre clairement que les indications du diagnostic prénatal chromosomique, avec la stratégie actuelle de dépistage, permettent d'améliorer le rendement diagnostique des caryotypes avec en 2022, 27,6% des caryotypes réalisés qui présentent une anomalie déséquilibrée (comparé à 21,1% en 2018).

Sur les 1 189 caryotypes réalisés en 2022 pour un « dépistage positif d'aneuploïdie sur ADNc », 910 (76,5%) ont montré la présence d'une anomalie chromosomique fœtale déséquilibrée. En comparaison, 53,2% des caryotypes réalisés dans le cas d'une clarté nucale $\geq 3,5$ mm avant 13SA, 23,3% des signes d'appel échographiques (hors $CN \geq 3,5$ MM) et 16,1% des marqueurs sériques seuls avec risque $> 1/50$ aboutissent à l'identification d'une anomalie chromosomique déséquilibrée.

4.2. Les différentes anomalies chromosomiques

Il faut distinguer les anomalies de nombre des chromosomes et les anomalies de structure (équilibrées ou non équilibrées). Les anomalies de nombre comportent les polyploïdies (anomalie du nombre d'un ou plusieurs lots haploïdes supplémentaires) et les aneuploïdies (présence ou absence d'un chromosome, sexuel ou autosome, par rapport au jeu chromosomique normal) dont fait partie la T21 (15).

Les polyploïdies (comme les triploïdies (69 chromosomes, 23 triplets) et les tétraploïdies (92 chromosomes, 23 quadruplets)) ne peuvent arriver à terme et la grossesse s'interrompt précocement (16). Les monosomies sont rarement observées à la naissance du fait qu'elles sont généralement non viables avec un arrêt précoce de la grossesse. Les dysgonosomies sont de bon pronostic, elles entraînent généralement un phénotype quasi-normal à la naissance et des syndromes souvent moins sévères que ceux provoqués par les autosomes. Des conséquences à plus long terme sont toutefois associées (retard de croissance, cardiopathies, infertilité...).

Ainsi, les polyploïdies, les tétraploïdies, les monosomies autosomiques et les aneuploïdies des chromosomes sexuels n'entrent pas dans le périmètre de cette évaluation.

Parmi les trisomies autosomiques, on distingue les trisomies dites « communes » (T13, 18 et 21) des trisomies « rares » (TAR) qui concernent les autres autosomes.

Particularité du mosaïcisme :

Le mosaïcisme est un phénomène biologique résultant de la présence de cellules dont les compositions génétiques sont différentes chez la même personne.

Le mosaïcisme peut être une cause biologique sous-jacente de résultats d'examens par ADNflc discordants (faux positifs et/ou faux négatifs), d'où la nécessité de toujours confirmer un dépistage positif par un diagnostic, de préférence sur prélèvement de liquide amniotique.

Lorsque le mosaïcisme est confiné au placenta, le fœtus ne présentera généralement pas d'anomalie chromosomique à la naissance. En revanche, les dysfonctions placentaires liées au mosaïcisme placentaire peuvent conduire à un retard de croissance intra-utérin (RCIU), un risque accru de prématurité ou de prééclampsie (10, 17).

Lorsque le mosaïcisme touche le fœtus, les conséquences pour le fœtus dépendront en majorité de la proportion de cellules anormales et leur répartition dans les tissus de l'organisme, du moment de la grossesse où le mosaïcisme s'est établi, en partie de la capacité des cellules sans chromosome supplémentaire à se développer plus efficacement et de l'anomalie chromosomique concernée. Lorsque le fœtus est atteint, le phénotype est variable, pouvant aller d'une présentation avec des anomalies mineures et un développement normal, à une présentation intermédiaire avec un retard de croissance intra-utérin, jusqu'au décès néonatal.

4.3. Les trisomies 13 et 18

4.3.1. Caractéristiques cliniques et épidémiologiques

La trisomie 13 (syndrome de Patau) a une incidence annuelle estimée entre 1 cas pour 15 000 naissances et 1 cas pour 8 000 naissances. Dans environ 20% des cas, il s'agit d'une translocation robertsonienne. Plus de 95 % des fœtus porteurs de la trisomie 13 décèdent *in utero*. Après la naissance, près de la moitié des enfants décèdent dès le premier mois de vie et 90 % des enfants atteints meurent avant l'âge de 1 an, à la suite de complications cardiaques, rénales ou neurologiques (18). Un petit nombre de patients présentent une trisomie 13 en mosaïque, dont le tableau clinique va de la trisomie 13 « classique » à un phénotype normal, selon la proportion de cellules trisomiques dans les différents tissus.

La trisomie 18 (syndrome d'Edwards) est la plus fréquente après la T21. Son incidence annuelle estimée est comprise 1 cas pour 8 000 naissances à 1 cas pour 6 000 (19). La majorité des cas sont des trisomies libres. Plus de 95 % des fœtus porteurs de la trisomie 18 décèdent *in utero*. Après la naissance, 90 % des enfants atteints décèdent avant l'âge de 1 an de complications cardiaques, rénales, neurologiques ou infectieuses. Certains enfants parviennent à vivre plusieurs années, voire jusqu'à l'âge adulte, notamment dans les formes en mosaïque ou de trisomie partielle (20).

4.3.2. Repérage et diagnostic prénatal

Les paramètres du calcul du risque combiné du premier trimestre pour le dépistage de la T21, notamment l'âge maternel (un âge maternel élevé étant associé à un risque d'aneuploïdies autosomiques), le taux de biomarqueurs (β -HCG, PAPP-A), et la mesure de la clarté nucale en rapport avec la longueur cranio-caudale, sont également pertinents et valables pour le repérage de la T13 et la T18.

Au moins une anomalie à l'échographie du premier et du deuxième trimestre est retrouvée dans 90% des cas de T13 et de T18 chez les fœtus. Une analyse échographique détaillée entre 11 et 13 SA permettrait d'identifier au-delà de 80% des fœtus avec T13 et T18(21). Les signes d'appel échographiques précoces sont plus importants et plus fréquents pour T13 en comparaison à T21 (22) au premier trimestre de grossesse.

Des signes d'appels échographiques sont aussi visibles dès le premier trimestre de grossesse pour la T18 (21, 23, 24, 25, 26).

Les marqueurs sériques maternels (MSM) utilisés dans le dépistage combiné de la T21 peuvent également être pertinents pour le repérage des T13 et T18 (Tableau 1) (27). Lorsqu'ils sont associés à la clarté nucale dans le cadre du dépistage combiné du premier trimestre, les MSM permettraient d'identifier un peu plus de 9 cas de T13 et T18 sur dix (28).

Tableau 1 : Anomalies du dépistage combiné des fœtus porteurs de T13, 18 ou 21 au 1er trimestre

	Échographie : Moyenne CN	Moyenne β -HCG	Moyenne PAPP-A	Taux de détection (marqueurs sériques et CN)	Faux positifs
Trisomie 21	Augmenté	Augmenté	Diminué	90%	5%
Trisomie 18	Augmenté	Diminué	Diminué	90%	5%
Trisomie 13	Augmenté	Diminué	Diminué	90%	5%

CN : clarté nucale ; β -HCG : gonadotrophine chorionique humaine ; PAPP-A : protéine plasmatique A associée à la grossesse

Source : Nicolaidis, 2011 (29)

Le recours à un seuil de risque unique pour T13, T18 et T21 à l'occasion du dépistage combiné a montré des performances comparables, voire de meilleures performances, à celles d'un seuil de risque différencié pour chaque anomalie (T13, T18, T21) (30, 31).

En population générale, la valeur prédictive positive du dépistage combiné du premier trimestre est inférieure à 10 % (32, 33).

Selon les données 2022 de l'ABM (14), la très grande majorité des T13 et T18 (76,5%) sont diagnostiqués sur caryotype à la suite de signes d'appel échographiques (dont 48,7 et 55,8% SAE hors clarté nucale $\geq 3,5$ mm). Plus de la moitié des diagnostics sont faits sur villosités choriales donc au 1er trimestre de la grossesse. La proportion de trisomies 13 et 18 dépistées par ADNlc a augmenté depuis 2021 (respectivement 14,9 % et 16 % en 2022 contre 8,4 % et 9,4 % en 2021), traduisant l'impact des nouvelles technologies de dépistage sur les trisomies autres que la trisomie 21.

4.3.3. Performances des examens basés sur l'ADNflc

4.3.3.1. Sélection des études

Conformément à la méthodologie détaillée en partie 3, la VPP et le taux de FP ont été analysés à partir des méta-analyses ou, à défaut, essais randomisés de bonne qualité et/ou études observationnelles comparatives non incluses dans la revue systématique de la littérature : cf. PICOT en Annexe 4).

Le nombre d'études identifiées, sélectionnées et retenues ou exclues pour les trisomies 13 et 18 est rapporté en Figure 2.

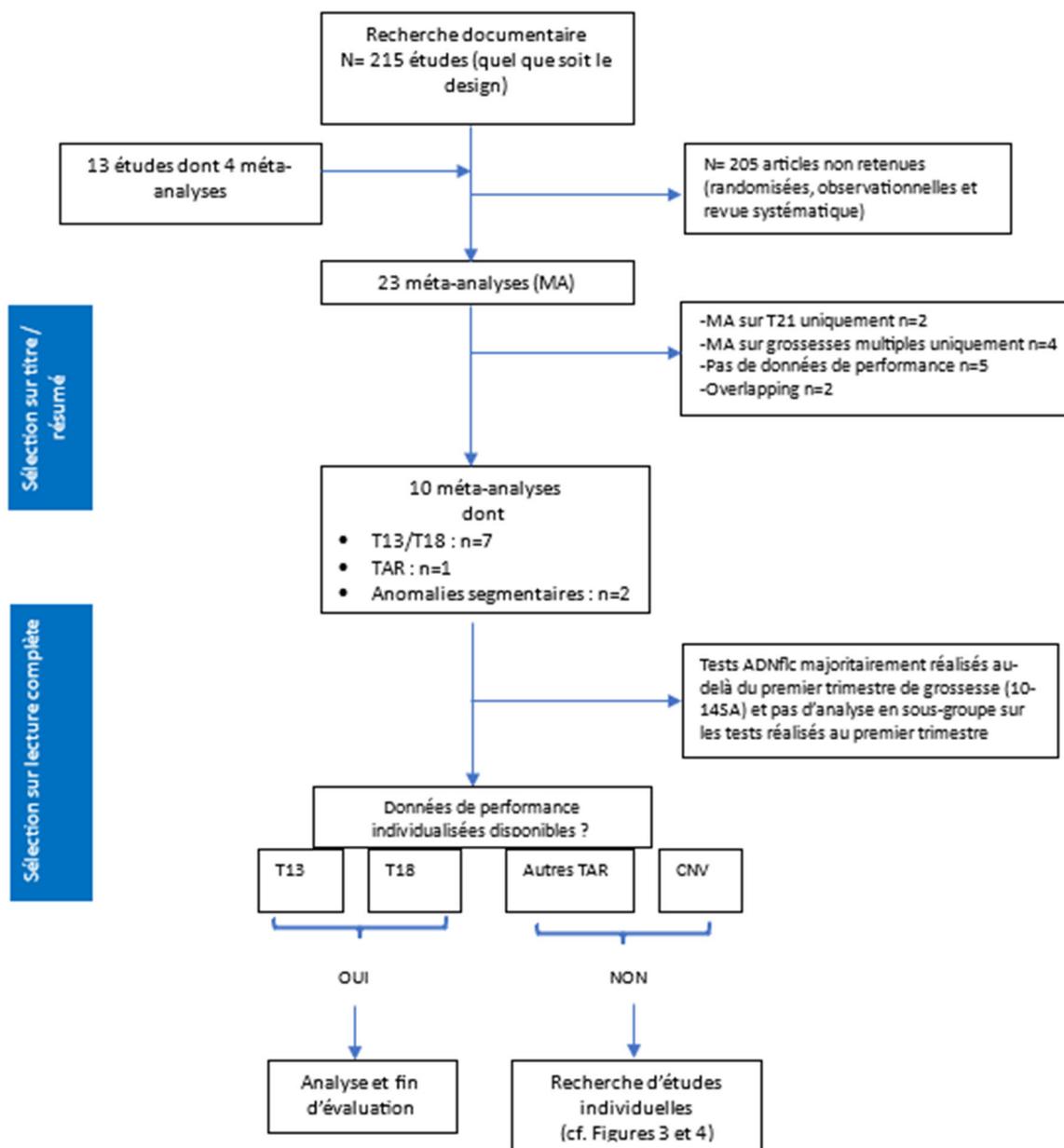


Figure 2 : Logigramme de sélection des méta-analyses

Au total, la recherche bibliographique a permis d'identifier 228 références (13 références incluses manuellement) dont 23 méta-analyses. Parmi ces méta-analyses, 13 ont été exclues sur la base du titre et du résumé pour les raisons suivantes : grossesses multiples uniquement (n = 4), inclusion de trisomies 21 uniquement (n= 2), absence de données de performances (n = 5), existence d'une mise à jour plus récente réalisée par le même auteur (« *overlapping* ») (n = 2). Une analyse des textes intégraux des dix méta-analyses restants et éligibles à l'évaluation a été réalisée.

Les performances de l'examen par ADNfc concernant la T13 et la T18 ont été évaluées par sept méta-analyses (34-40). Deux méta-analyses (34, 37) comportaient des résultats de performances pour des examens par ADNfc réalisés au premier trimestre de grossesse. Les méta-analyses, de qualité méthodologique comparables ont été retenues. Leurs caractéristiques sont décrites dans le Tableau 2 ci-dessous et les résultats dans les sections 4.3.3.2 à 4.2.3.4.

Les études individuelles portant sur les performances des examens par ADNflic pour la T13 et la T18 réalisés au premier trimestre de grossesse dans une population à risque augmenté d'aneuploïdies et publiées après les deux méta-analyses retenues ont été recherchées. Aucune étude dans la population cible n'a été retrouvée par la recherche et la veille bibliographique mise en place.

Tableau 2 : Caractéristiques des méta-analyses évaluant la performance des examens par ADNfc réalisés au premier trimestre de grossesse

Auteurs et année de la méta-analyse	Pays des études incluses	Années de publication des études incluses	Nombre d'articles inclus	Anomalies évaluées	Période de grossesse pour examen par ADNfc	Population (nombre d'études)	Définition des populations à haut risque
Badeau et al. (Cochrane) (2017) (37)	Non renseigné	2007 - juillet 2016	65 dont : <ul style="list-style-type: none"> - 36 pour anomalies autosomales (T21, T18, T13) seulement - 25 pour anomalies autosomales + gonosomales 	T21, T18, T13 (+ dysgonosomies – hors périmètres)	<ul style="list-style-type: none"> - Tout âge gestationnel - Analyse de sensibilité pour les examens effectués au premier trimestre de grossesse 	<ul style="list-style-type: none"> - Population générale (k=5), - Haut risque (k=42), - Mixte (k=18) 	<ul style="list-style-type: none"> - MSM, Signes échographiques, âge maternel avancé, antécédent personnel ou familial d'aneuploïdie
Taylor-Phillips et al. (2016) (34)	Allemagne, Belgique, Chine, Corée du Sud, Danemark, Espagne, États-Unis, France, Hong-Kong, Japon, Norvège, Pays-Bas, Russie Royaume-Uni, Suède, Suisse	1997 - février 2015	41 dont : <ul style="list-style-type: none"> - 41 pour T21 - 37 pour T18 - 30 pour T13 	T13 T18 T21	<ul style="list-style-type: none"> - Tout âge gestationnel - Analyse de sensibilité pour les examens effectués au premier trimestre de grossesse 	<ul style="list-style-type: none"> - Haut risque (k=24) - Population générale (k=6) 	<ul style="list-style-type: none"> - MSM, Signes échographiques, âge maternel avancé, antécédent personnel ou familial d'aneuploïdie

DPNI : dépistage prénatal non invasif ; MSM : marqueurs sériques maternels ; T13 : trisomie 13 ; T18 : trisomie 18 ; T21 : trisomie 21 ; k : nombre d'études

4.3.3.2. Résultats des performances sur la trisomie 13

Méta-analyse menée par la Cochrane (Badeau *et al.*, 2017) (37):

L'objectif était d'évaluer et de comparer les performances des techniques pangénomique (MPSS - *massively parallel shotgun sequencing*) et ciblées (TMPS - *targeted massively parallel sequencing*) dans le dépistage non invasif des aneuploïdies, soit en première intention chez toutes les femmes enceintes, soit en seconde intention chez les femmes considérées à risque augmenté après un premier examen. Les résultats de l'examen non invasif ont été confirmés par caryotype ou examen clinique néonatal.

En considérant uniquement la population des femmes à risque augmenté d'aneuploïdies, 22 études relatives à la T13 ont été prises en compte dans les analyses. Ces études ont inclus 14 251 femmes enceintes dont 148 ont eu un résultat positif à l'examen par ADNflc. **En population à haut risque, quel que soit l'âge gestationnel, sur la base des données brutes fournies dans l'article, le taux de FP et la VPP calculés étaient respectivement de 0,16% et 85,6%.** Les intervalles de confiance ne sont pas fournis dans l'étude.

Examens par ADNflc réalisés au premier trimestre de grossesse pour la T13 :

Concernant les examens effectués uniquement au premier trimestre de grossesse, les résultats n'ont pas été présentés en fonction du type de chromosome mais ont été calculés pour T13, T18 et T21 confondus. À titre indicatif, les résultats de sensibilité sont les suivants dans le groupe à risque augmenté : 100% (92,7 - 100) pour la MPSS (3 études incluant 581 femmes enceintes prélevées au premier trimestre) et 99,2 % (95,7 - 99,9) pour la TMPS (2 études incluant 5 626 femmes enceintes prélevées au premier trimestre) et une spécificité de 100% (99,2 -100) pour les deux techniques.

Les résultats sont discutés en section 4.3.3.4.

Méta-analyse de Taylor-Phillips *et al.* (2015) (34)

L'objectif de cette méta-analyse était de mesurer les performances des examens de dépistage non invasif utilisant l'ADNflc pour la T13, T18 et T21 et d'identifier les facteurs affectant les performances. Toutes les études de cohortes ou cas-témoins avec au moins 15 cas de trisomies ou 50 femmes ayant bénéficié d'un examen par ADNflc ont été incluses. Au total, 30 études ont été incluses pour la trisomie 13, quel que soit le risque d'aneuploïdie dans la population d'étude. Parmi ces 30 études, **10 ont été incluses dans la méta-analyse de Badeau *et al.* relative aux populations à haut risque.**

En fonction des études, les populations à haut risque étaient définies sur la base des marqueurs sériques maternels, de signes échographiques sans autres précisions, de l'âge maternel avancé et/ou d'antécédent personnel ou familial d'aneuploïdie.

En considérant la population des femmes à risque augmenté, quel que soit l'âge gestationnel au prélèvement, la méta-analyse retrouve une VPP de 87% et un risque de faux positif de 0,07% pour la trisomie 13 sur la base de 11 études (les données fournies ne permettent pas de déterminer combien sont communes à la méta-analyse de Badeau *et al.*). Les intervalles de confiance ne sont pas fournis dans l'étude.

Examens par ADNflc réalisés au premier trimestre de grossesse pour la T13 :

Les analyses de sensibilité montrent une sensibilité des examens basé sur l'ADNflc de 11,6% plus faible dans les études avec 100% de femmes incluses au premier trimestre de grossesse comparées aux études incluant des femmes durant toute la grossesse. Sur les prélèvements effectués uniquement au premier trimestre de grossesse et en population générale uniquement (5 études, les données fournies ne permettent pas de déterminer combien sont communes à la méta-analyse de Badeau et al.) la sensibilité est de 85% (77- 90,6), et la spécificité de 99,9% (99,8 - 99,9), permettant d'estimer le taux de faux positif (1 - spécificité) à 0,10%. Considérant une prévalence moyenne de 0,05% pour la T13 dans la population générale de l'étude, la VPP a été calculée selon la formule $VPP = \frac{\varphi \cdot se}{\varphi \cdot se + (1 - \varphi) \cdot (1 - sp)}$ et est estimée à 29,8% (41). Ces résultats sont sous-estimés (par rapport à la population cible en France) par l'inclusion de femmes à faible risque d'aneuploïdies. À titre de comparaison, en population générale, quel que soit l'âge gestationnel au prélèvement, le taux de FP pour la T13 était de 0,15%, avec une VPP de 49%, soit près de 38% moins élevé que dans la population à haut risque (i.e 87%).

Parmi les cinq études incluant 100% de femmes au premier trimestre de grossesse, une seule (Song 2015 (42)) a étudié le groupe à haut risque et retrouve une VPP de 100 % (5,5 -100) pour la trisomie 13 et une spécificité de 100% (97,7 - 100) soit un taux de FP calculé proche de 0%, sur la base de 203 examens effectués dont un seul cas de T13. Pour la T13, il n'est pas possible de conclure dans la population à risque au premier trimestre sur la base de cette unique étude de très faible effectif.

Les résultats sont discutés en section 4.3.3.4.

4.3.3.3. Résultats des performances sur la trisomie 18

Méta-analyse menée par la Cochrane (Badeau et al., 2017) (37):

En considérant uniquement la population des femmes à risque augmenté d'aneuploïdies, 33 études relatives à la T18 ont été prises en compte. Ces études ont inclus 20 634 femmes enceintes dont 444 ont eu un résultat positif à l'examen par ADNflc. **En population à risque augmenté, quel que soit l'âge gestationnel, sur la base des données brutes fournies dans l'article, le taux de FP et la VPP calculés étaient respectivement de 0,09% et 95,8%.** Les intervalles de confiance ne sont pas fournis.

Examens ADNflc réalisés au premier trimestre de grossesse pour la T18 :

Les résultats ne sont pas séparés par type de chromosome dans la méta-analyse de Badeau et al. mais ont été calculé pour T13, T18 et T21 confondus (cf. résultats trisomie 13 en 4.3.3.4).

Les résultats sont discutés en section 4.3.3.4.

Méta-analyse de Taylor-Phillips et al. (2015) (34)

Pour la trisomie 18, 37 études ont été incluses, quel que soit le niveau de risque de la population étudiée. Quinze études **sont communes à la méta-analyse de Badeau et al sur les populations à risque d'aneuploïdies.** En considérant la population des femmes à haut risque, quel que soit l'âge gestationnel au prélèvement, la méta-analyse retrouve une **VPP de 84% et un risque de faux positif de 0,26% pour la trisomie 18 sur la base de 19 études.** Les intervalles de confiance ne sont pas fournis.

Examens par ADNflc réalisés au premier trimestre de grossesse pour la T18 :

Les analyses de sensibilité montrent une sensibilité des examens par ADNflc 1,4% plus faible dans les études avec 100% de femmes incluses au premier trimestre de grossesse comparées aux études incluant des femmes durant toute la grossesse : la sensibilité des examens effectués uniquement au premier trimestre de grossesse, en population générale (5 études ; les données fournies ne permettent pas de déterminer combien sont communes à la méta-analyse de Badeau et al) est de 92,5% (81,4 -97,29), la spécificité de 99,8% (99,7-99,9), permettant d'estimer le taux de faux positif (1-spécificité) à 0,20%. Considérant une prévalence moyenne de 0,10% pour la T18 dans la population générale de l'étude, la VPP a été calculée manuellement (selon la formule $VPP = \frac{\omega \cdot se}{\omega \cdot se + (1-\omega) \cdot (1-sp)}$) et est estimée à 31,6 %. Ces résultats sont probablement sous-estimés par la population d'étude, qui inclut des femmes à faible risque d'aneuploïdies. À titre de comparaison, en population générale, quel que soit l'âge gestationnel au prélèvement, le taux de FP pour la T18 était de 0,15%, avec une VPP de 37%, soit près de 47% moins élevé que dans la population à haut risque (i.e 84%).

Parmi les cinq études incluant 100% de femmes au premier trimestre de grossesse, seules deux (Ashoor 2013 (43) et Song 2015 (42)) ont étudié le groupe à haut risque, incluant respectivement 346 et 203 femmes enceintes à haut risque ayant bénéficié d'un examen par ADNflc au premier trimestre de grossesse, dont 49 et 1 cas de T18. Sur la base des données brutes, la VPP est de 100 % et le taux de FP de 0%. Il n'est pas possible de conclure dans la population à risque au premier trimestre pour la T13 sur la base de ces deux études de très faibles effectifs.

Les résultats sont discutés en section 4.3.3.4.

Performance des examens en cas de grossesses multiples :

Les examens par ADNflc ne sont pas validés pour les grossesses multiples et ne seront donc pas détaillés dans le cadre de ces travaux. Toutefois, en France, les grossesses multiples font partie des indications pour bénéficier d'un examen par ADNflc au premier trimestre de grossesse (Figure 1) notamment compte tenu de la faible valeur prédictive positive de l'examen combiné du premier trimestre en cas de grossesse multiple. A titre indicatif, trois méta- analyses ont évalué les performances des examens par ADNflc pour les grossesses multiples (44-46). Les critères de performances choisis diffèrent d'une méta- analyse à l'autre et les résultats de performance sont très variables.

4.3.3.4. Discussion sur les performances des examens par ADNflc pour la T13 et la T18

Les résultats de performance des examens par ADNflc pour la T13 et T18 issues des deux méta-analyses retenues sont résumées dans le Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Résumé des résultats de performances pour T13 et T18 issus de deux méta-analyses

	Population / niveau de risque	Anomalie chromosomique	Nombre d'études	Taux de faux positifs*	Valeur prédictive positive*	Limites
Badeau et al. (Cochrane) (2017) (37)	Population à risque augmenté- tous âges gestationnels confondus	T13	22	0,16%	85,6%	L'examen diagnostique de référence était uniquement le caryotype dans 55% des 65 études totales, les autres études ont utilisé d'autres méthodes diagnostiques comme l'examen clinique à la naissance ou des bases de données médicales. En outre, certaines études avaient un taux élevé de femmes sans confirmation diagnostique. Le nombre de cas de trisomies peut donc être sous-estimé. Aucune étude n'a été jugée par les auteurs avec un faible risque de biais. Le risque de biais a été considéré élevé pour la majorité des études (71% des 65 études totales) lié à la sélection des patientes (exclusion des résultats ininterprétables) et aux liens d'intérêt avec des fabricants de tests (57% des études). Le taux d'échecs (résultats ininterprétables) varie de 0 à 50 % avec un taux plus élevé dans les cas d'aneuploïdie. Inclure ces cas en « intention de dépister » aurait probablement diminué les performances des examens.
		T18	33	0,09%	95,8%	
	DPNI au premier trimestre de grossesse - population générale	T13 - T18 - T21 confondus		NR		
Taylor-Philips et al. (2016) (34)	Population à risque augmenté tous âges gestationnels confondus	T13	11	0,07%	87%	L'inclusion d'examens effectués au cours du deuxième ou du troisième trimestre lorsque la fraction fœtale et la précision du DPNI sont plus élevées peut affecter la généralisation des résultats (risque de surestimation des performances) Exclusion dans la majorité des études des résultats ininterprétables (taux de 0 à 12,7 % dans les 5 études (sur 41) les rapportant), or : i). le taux d'échecs est plus important en cas d'âge gestationnel faible et de trisomie, ii). la prise en compte des résultats ininterprétables « en intention de dépister » diminue la sensibilité des examens de 1,6% pour T18, 7,1% pour T13 et la spécificité de 2% pour toutes les trisomies. Existence d'un biais de publication (non détaillé dans l'article). Les risques de biais liés à des liens d'intérêt des auteurs, à la méthode de recrutement, aux caractéristiques des patientes et à leur suivi ont été considérés élevés par les auteurs dans la majorité des études incluses.
		T18	19	0,26%	84%	
	DPNI au premier trimestre de grossesse - population générale	T13	5	0,10 %	29,8 %	
		T18	5	0,20 %	31,6 %	

*intervalle de confiance à 95% non fournis dans les études ; DPNI : dépistage prénatal non invasif ; NR : non renseigné ; T13 : trisomie 13 ; T18 : trisomie 18 ;

Compte-tenu de la diversité des programmes de dépistage rencontrés à l'échelle internationale et des objectifs différents des études réalisées jusqu'à présent, aucune méta-analyse publiée actuellement ne permet de répondre directement à la question posée sur la performance des examens par ADNflic pour les trisomies 13 et 18 dans la même population que celle ciblée en France, à savoir les femmes à risque augmenté de T21 identifiées au premier trimestre de grossesse. Cependant, des résultats dans des populations approchantes sont disponibles.

Sur la base de deux méta-analyses, dans une population des femmes à risque augmenté d'aneuploïdies, tous âges gestationnels confondus :

- Pour la T13, le taux de faux positifs varie de 0,07 à 0,16% avec une VPP entre 85,6 et 87% ;
- Pour la T18, le taux de FP varie de 0,09 à 0,26% et la VPP entre 84 et 95,8%.

Bien que les données disponibles dans chacune des méta-analyses ne permettent pas de déterminer quelles études ont été incluses dans les différentes analyses par trisomie, il est légitime de penser que plusieurs études sont communes aux deux méta-analyses considérant que, sur le total des 65 et 41 études incluses (toutes trisomies et toutes populations confondues) des études de Badeau *et al.* et Taylor-Phillips *et al.* respectivement, 32 étaient similaires.

Influence de la fraction fœtale et des examens par ADNflic effectués au-delà du premier trimestre

Une grande proportion d'études a été menée en Asie où le poids maternel est plus faible qu'en Amérique, en Australie ou en Europe, ce qui a pu influencer la fraction fœtale (bien que dans ces pays les examens sont majoritairement effectués après le premier trimestre de grossesse où la FF est plus importante). Toutefois, l'influence de la fraction fœtale sur les performances des examens reste discutée. Zhang *et al.* (47, 48) par exemple ne retrouvent pas d'influence majeure de la fraction fœtale sur le taux d'échecs. Quant à Norton *et al.* (49), ils ne retrouvent pas d'association significative entre les échecs d'examens et un âge gestationnel compris entre 10 et 14 SA mais retrouve une prévalence d'aneuploïdies plus importante dans le groupe avec échecs (2,7%) par rapport au groupe sans échecs de dépistage (0,4%). Quezada *et al.* (50) retrouvent une fraction fœtale plus faible parmi les résultats discordants par rapport aux résultats concordants. D'autres études évoquent un indice de masse corporelle élevé et une méthode de conception par fécondation *in vitro* comme des facteurs potentiellement prédictifs d'échecs de dépistage (51). Les examens par ADNflic n'auraient donc pas les mêmes performances en fonction de certaines sous-populations.

L'exclusion des résultats ininterprétables et la prise en compte de examens effectués au deuxième et troisième trimestre de grossesse quand la fraction fœtale est plus élevée ont pu surestimer les performances des examens par ADNflic. Toutefois, l'examen combiné étant réalisé entre 11 et 14 SA en France et les résultats étant rendus en 5 à 7 jours en moyenne, et en considérant un délai supplémentaire pour l'annonce des résultats par le praticien et le prélèvement sanguin, une proportion non négligeable d'examens par ADNflic sont amenés à être réalisés au début du deuxième trimestre de grossesse, d'autant qu'en absence d'un dépistage combiné au premier trimestre, le dépistage de la T21 par des examens basés sur l'ADNflic est proposé au cours de la 2ème consultation de suivi de grossesse (4ème mois) si le risque estimé à partir des marqueurs sériques maternels du second trimestre est augmenté. Selon des données fournies par l'ABM (non publiées), environ 70% des examens par ADNflic font suite à l'examen combiné du premier trimestre et près d'un quart fait suite aux marqueurs sériques du second trimestre.

Transposabilité des résultats à la situation française

L'hétérogénéité entre les études incluses dans les méta-analyses est élevée. Elle est en partie expliquée par l'année de l'étude, le pays, la méthode et profondeur de séquençage ou le taux variable de confirmation diagnostic après un examen par ADNflc positif, les résultats de performance ayant tendance à être plus élevés lorsque le taux de confirmation diagnostic est faible. Il faut également tenir compte des erreurs possibles de classement liées à des diagnostics basés sur des bases médico-administratives ou une évaluation par un professionnel de santé (sans qu'il soit précisé s'il s'agit d'un spécialiste pédiatre ou généticien) du phénotype de l'enfant à la naissance (alors qu'il est préférable d'attendre quelques mois après la naissance).

Il convient de tenir compte des définitions variées des « populations à risque augmenté » ou « populations à haut risque » entre les études, de l'influence de ces définitions sur la prévalence des aneuploïdies dans la population d'étude et de son impact sur la VPP.

Les examens prénataux non invasifs par l'ADNflc sont des examens développés en laboratoire dont les méthodes, les plateformes de séquençage, la manipulation des données de séquençage, les mesures utilisées ou les seuils d'interprétation ne sont pas normalisés. Chaque examen a été développé et validé par le laboratoire d'essai et chaque laboratoire dispose d'une méthode différente. En général, il n'existe pas d'informations détaillées sur les tests dans les études. Ils peuvent donc différer sur plusieurs points et présenter une validité analytique et clinique différente. Il convient donc d'en tenir compte avant toute généralisation des performances observée des tests dans les différentes catégories de patientes à tous les tests disponibles sur le marché.

La méta-analyse réalisée par la Cochrane a révélé un taux d'échec légèrement plus élevé pour la méthode de séquençage ciblée comparée à l'approche pangénomique. Cette différence a aussi été rapportée par une autre revue de la littérature menée en 2016 (52). Cette différence peut être expliquée par la multiplicité des hypothèses d'examens : lorsque plusieurs régions du génome sont testées indépendamment, les taux de faux positifs s'additionnent. L'approche pangénomique permettrait ainsi de limiter ce biais (53). En France, la méthode de séquençage pangénomique est la plus utilisée ce qui limite le risque d'échec, ce qui est d'ailleurs illustré par le taux très faible d'échecs (0,27%) retrouvé en 2022 en France. Ce faible taux d'échec est également lié à l'amélioration technologique et à l'expérience acquise des laboratoires (14). Toutefois, la grande hétérogénéité entre les protocoles de développement des tests par les laboratoires et les taux d'échec observés dans les différentes études soulignent la nécessité pour chaque laboratoire fournissant des services de DPNI de déterminer son propre taux d'échec et informer les professionnels de santé de cette caractéristique importante.

4.3.4. Recommandations à l'étranger

Des informations sur la place des examens par ADNflc dans le dépistage prénatal ont été retrouvées pour 31 pays, dont 27 européens (Russie incluse). Tous repèrent les trisomies 13, 18 et 21 par examens par ADNflc.

Dans six pays européens, le dépistage prénatal non invasif (DPNI) par examen basé sur l'ADNflc ne couvre que les chromosomes 13, 18 et 21 (Autriche, Pologne, Slovaquie, Norvège, Finlande, Royaume-Uni). Dans neuf pays, le DPNI ADNflc couvre également les aneuploïdies des chromosomes sexuels (Allemagne, République Tchèque, Slovaquie, Croatie, Roumanie, Lettonie, Estonie, Islande), quatre pays offrent le choix entre ces deux options (Suède, Russie, Espagne, Portugal) et quatre pays proposent de rechercher certaines microdélétions en plus de T13,18 et 21 (Lituanie, Italie, Chypre, Grèce).

Concernant les populations dépistées, seuls les Pays-Bas et la Belgique proposent le recours aux examens par ADNflc en première intention à toutes les femmes enceintes pour la recherche des trisomies 13, 18 et 21. Dans les autres pays, les examens par ADNflc sont réservés aux femmes à haut risque d'aneuploïdie, définies la majorité du temps sur la base de l'examen combiné du premier trimestre, en raison d'une meilleure performance des examens par ADNflc dans cette population et du ratio coût-efficacité. Dans cette indication, les examens par ADNflc sont généralement pris en charge par le système national de santé. Ils restent possibles en dehors d'un risque élevé d'anomalies chromosomiques mais sont alors à la charge de la femme enceinte.

4.3.5. Conclusion sur les trisomies 13 et 18

En prenant en compte les données de la littérature sur la fréquence, les caractéristiques cliniques des trisomies 13 et 18, les performances des examens par ADNflc, l'état des pratiques en France et à l'étranger et les discussions avec le groupe de travail, la HAS formule le constat suivant :

- Les trisomies 13 et 18 sont les plus fréquentes après la T21 (1 cas pour 15 000 à 1 cas pour 6 000 naissances). Elles se caractérisent par un taux élevé de morts fœtales. Quand elles aboutissent à une naissance vivante, le taux de décès la première année atteint 90%. Certains enfants parviennent à vivre plusieurs années voire à atteindre l'âge adulte pour les formes partielles ou en mosaïque ;
- Les T13 et T18 peuvent être repérées au premier trimestre à partir des mêmes paramètres que ceux de l'examen combiné pour la T21 : âge maternel, marqueurs sériques (avec des seuils différents de la T21) et signes d'appels échographiques dont la clarté nucale ;
- Parmi les 129 804 ADNflc examinés en 2022 en France, 159 (0,1 %, soit 9% des 1 767 examens positifs) résultats ont indiqué une suspicion de trisomie 13 et 305 (0,2 %, soit 17% des 1767 examens positifs) une suspicion de trisomie 18 ;
- Seules deux méta-analyses de 2015 et 2017 (avec un chevauchement des études incluses) ont analysé les performances des examens ADNflc réalisés au premier trimestre de grossesse pour la T13 et la T18. Cependant, les résultats ne portent que sur la population générale et ne correspondent donc pas à la population cible en France ;
- Du fait de l'évolution de la technologie, l'influence de la fraction fœtale sur le taux d'échecs et la performance de examens par ADNflc semble désormais minime. En France, le taux d'échec a diminué ces dernières années pour atteindre un taux très faible (0,27%). Des résultats de performances pour des examens par ADNflc réalisés au-delà du premier trimestre peuvent donc être considérés ;
- Ainsi, pour des examens réalisés en population à risque augmenté d'aneuploïdies – avec une définition très variable en fonction des études incluses - et quel que soit l'âge gestationnel, le taux de faux positif est inférieur à 0,50% et la VPP est supérieure à 80% pour les T13 et T18 ;
- Les méthodes et plateformes de séquençage, les caractéristiques des populations incluses, le taux de confirmation diagnostique dans les études sont très hétérogènes et à l'origine d'un risque élevé de biais. Aucune étude récente (>2017) prenant en compte les dernières technologies et portant sur la performance des examens en population à risque augmenté n'a été retrouvée. La généralisation des résultats à la situation française doit donc être prudente.

- A l'étranger, 31 pays européens pour lesquels l'information a été retrouvée, ainsi que les États-Unis, le Canada, l'Australie et la Corée du Sud permettent le dépistage des trisomies 13, 18 et 21 par les examens par ADNflc ;
- En France, bien que l'indication soit hors nomenclature, les résultats pour les T13 et T18 sont rendus en plus de la T21 dans la quasi-totalité des cas sans surcoût pour la femme enceinte.

Compte-tenu de leur fréquence en population générale, des conséquences fœtales graves et de la capacité des examens par ADNflc à les détecter de manière fiable, **la T13 et la T18 pourraient être recherchées par les examens par ADNflc réalisés dans le cadre du dépistage de la T21**

Avis du GT :

Les membres du GT sont d'accord avec ces constats. Ils soulignent par ailleurs les points suivants :

- Les marqueurs sériques sont actuellement sous exploités dans le processus de dépistage et de diagnostic des trisomies 13 et 18 et certaines pathologies de la grossesse comme la pré-éclampsie.
- Il serait très informatif que les laboratoires rendent les probabilités estimées à partir de l'examen combiné du premier trimestre et établies à partir de seuils spécifiques de MSM pour la T13 et la T18, afin d'identifier certaines femmes à risque augmenté pour ces deux trisomies.
- Une sensibilisation des professionnels de santé à l'utilisation des marqueurs sériques pour le repérage de certaines pathologies de la grossesse, comme la prééclampsie, serait utile.
- Compte-tenu de la bonne performance des examens par ADNflc pour le repérage des T13 et T18, les membres se sont prononcés en faveur d'une extension des indications des examens par ADNflc aux femmes présentant un risque augmenté de T13 et de T18, sans passer au préalable par un CPDPN, pour garantir un meilleur accès aux soins, une homogénéisation des pratiques et de l'organisation du dépistage sur le territoire (certaines femmes, ne rentrant pas dans les critères prévus à l'arrêté du 14 décembre 2018, étant par exemple orientées vers des CHU pour que les examens ADNflc puissent être effectués rapidement sans frais à leur charge). Cela inclurait les femmes ayant un antécédent de T13 ou T18, porteuses d'une translocation robertsonienne impliquant le chromosome 13 ou ayant des marqueurs sériques évocateurs d'une T18. Une extension des indications impliquerait aussi de revoir les seuils des marqueurs sériques maternels.

4.4. Les trisomies autosomiques rares (TAR)

Les TAR regroupent l'ensemble des trisomies autres que celles dites communes (T21, T13 et T18). Certaines peuvent entraîner des conséquences graves chez le fœtus ou sur le déroulé de la grossesse.

Selon l'analyse menée par l'ACLF en 2022, bien que basées sur des données peu nombreuses, les **trisomies 1, 3, 4, 5** sont exceptionnellement retrouvées sur DPNI et sont très rarement confirmées sur liquide amniotique. Quand elles sont fœtales, elles entraînent des conséquences cliniques graves mais sont associées à des signes d'appel échographiques (SAE). Les **trisomies 6, 7, 10, 11, 17, 19** fœtales, majoritairement en mosaïque, sont très rares et le plus souvent associées à un phénotype normal à la naissance.

Les risques de disomie uniparentale (DUP) en cas de mosaïque confinée au placenta (par exemple syndromes de Beckwith-Wiedemann ou de Silver Russell pour les chromosomes 7 et 11) n'ont pas été considérés par l'ACLF puisqu'il n'y a pas de dépistage organisé pour ces pathologies en prénatal.

La **trisomie 20** en mosaïque est l'aneuploïdie en mosaïque la plus fréquemment retrouvée sur liquide amniotique. Elle est cependant le plus souvent associée à un phénotype normal. Elle est également relativement fréquente sur villosités choriales (comme la trisomie 8), et dans ce cas présente également dans le liquide amniotique dans 10% des cas environ. En revanche, les trisomies 20 dépistées par ADNflc n'ont été confirmées que dans 4% des cas. Parmi quatre cas pour lesquels le suivi de la grossesse était disponible, trois (75%) ont abouti à des naissances de nouveau-nés bien portants. Certains auteurs estiment ainsi que le risque de mauvais pronostic devant une trisomie en mosaïque du chromosome 20 est faible et s'explique par leur localisation fréquente restreinte au cytotrophoblaste (54).

La **trisomie 12** fœtale en mosaïque a été rapportée 28 fois selon l'analyse réalisée en 2022 par l'ACLF, avec dans 80% des cas un phénotype normal à la naissance. Seulement 7 cas identifiés par un examen par ADNflc dont un avec suivi de grossesse ayant abouti à la naissance d'un nouveau-né bien portant. En 2022, l'ACLF a recommandé de restituer cette aneuploïdie, alors qu'en 2020, sur la base des mêmes données, la restitution n'était pas recommandée par l'association.

Scott *et al.* ont observé en 2018, la faible fréquence voire l'absence de cas de trisomies rapportées dans les études concernant les chromosomes 1, 11, 12, 17 ou 19 (7).

Au vu des données (rares) actuellement disponibles et compte-tenu de leur faible fréquence en population générale et sur DPNI, du faible taux de confirmation diagnostique, du risque faible de mosaïque fœtale et/ou du faible risque de retentissement fœtal ou placentaire, **les trisomies 1, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 17, 19 et 20 ne feront pas l'objet d'une analyse plus poussée dans le cadre de ce rapport.**

4.4.1. Caractéristiques cliniques et épidémiologiques des TAR incluses dans l'évaluation

Il s'agit notamment des **trisomies 2, 8, 9, 14, 15, 16 et 22**. Selon l'ACLF, ces 7 aneuploïdies ne représenteraient que 42% des TAR observées en DPNI et moins de 0,3% (données 2020) des examens réalisés selon les indications officiellement retenues en France (55).

La trisomie 8

La T8 est souvent confinée au placenta, sans conséquence maternelle importante. Quand elle est fœtale et homogène, elle est létale dans les premiers moments de vie intra-utérine. Dans la **forme en mosaïque**, encore appelée syndrome de Warkany, l'incidence annuelle est comprise entre 1 cas pour 50 000 naissances et 1 cas pour 25 000. Cliniquement, cette trisomie peut provoquer un retard mental modéré, une dysmorphie faciale, des anomalies ostéoarticulaires, des anomalies des voies urinaires et des anomalies cardiaques. Son diagnostic, même en période post-natale, est complexe. En l'absence de malformations sévères, l'espérance de vie est normale, bien que cette anomalie chromosomique pourrait prédisposer à certaines pathologies (leucémies, myélodysplasies...) (56, 57).

La trisomie 16

La trisomie 16 est la plus fréquente des anomalies autosomiques rares (15 cas pour 1000 grossesses identifiées) (58, 59). Elle est généralement létale quand elle est homogène (60). En mosaïque fœtale, elle est souvent associée à un retard de croissance intra-utérin et des conséquences phénotypiques

variables (10, 17, 61). Lorsque le mosaïcisme est placentaire, il existe un surrisque de dysfonction placentaire (retard de croissance *in utero*, pré-éclampsie, accouchement prématuré). Le risque d'évènement indésirable (RCIU, prééclampsie ou anomalie fœtale) dans le cas d'un examen ADNflic positif pour la T16 est estimé à 64,5 % (62). C'est l'une des trisomies pour laquelle les conséquences obstétricales potentiellement graves sont bien documentées.

La trisomie 22

La T22 est généralement confinée au placenta. Il s'agit de la seule trisomie rare qui pourrait être parfois homogène avec une espérance de vie courte après la naissance (63). Quand une mosaïque fœtale est prouvée, elle est souvent viable et associée à un phénotype anormal sévère dans 70% des cas (10). Son incidence annuelle est estimée à 1 cas pour 74 000 naissances. L'espérance de vie dépend des malformations dont est atteint l'enfant.

Les trisomies 2, 9, 14 et 15

Dans leur forme homogène, elles sont léthales dans la quasi-totalité des cas. Les présentations cliniques des formes en mosaïque sont très hétérogènes, allant d'un phénotype normal à la naissance à un phénotype sévère et il est dès lors extrêmement difficile d'en prédire l'évolution dès la période prénatale (64-66).

Disomie uniparentale (DUP) et gènes soumis à empreinte parentale

L'empreinte génomique parentale est un phénomène épigénétique causant l'expression d'un gène par un seul des deux allèles parentaux. En cas de disomie uniparentale (présence chez une personne de deux chromosomes d'une même paire provenant d'un seul de ses parents), les phénotypes associés à certaines anomalies peuvent être variés. Les chromosomes 14 et 15 notamment, contiennent des gènes soumis à empreinte parentale. Le risque de DUP est élevé quand une trisomie sur ces chromosomes est détectée par DPNI (9).

4.4.2. Repérage et diagnostic prénatal des TAR

Pour les TAR présentant un risque de retentissement fœtal, il existe des manifestations repérables à l'échographie, toutefois très variables en fonction du chromosome impliqué et du mosaïcisme (67). Le recours à la clarté nucale seule après une échographie permettrait de détecter seulement 5% des trisomies autosomiques rares contre 79% des T21 (68). L'examen combiné du premier trimestre ne permettait d'identifier qu'une anomalie chromosomique rare sur trois (en dehors de T13, T18, T21) (68).

Les anomalies chromosomiques autres que les trisomies 13, 18 et 21 (TAR et anomalies segmentaires) sont des anomalies chromosomiques dont la prévalence en l'absence de signe d'appel échographique est évaluée à 0,1% (d'après Lindquist *et al.* (69)). L'augmentation du nombre de prélèvements invasifs induit par ce dépistage serait, toutes anomalies confondues, de 0,3% (70, 71).

4.4.3. Performances des examens par ADNflic pour les TAR

4.4.3.1. Sélection des études

Deux méta-analyses Acreman *et al.* 2023 (72) et Rose *et al.* 2022 (38) (Annexe 6) ont évalué la performance des examens par ADNflic pour le repérage des TAR. Dans ces deux méta-analyses, une VPP était présentée pour l'ensemble des TAR considérées comme une entité unique. Pour analyser les performances des TAR d'intérêt considérées individuellement, les études observationnelles individuelles ont été analysées. Au total, 48 études observationnelles ont été incluses sur la base du titre et du résumé. Elles ont été identifiées à partir de la méta-analyse d' Acreman (n=31, dont 16 également

identifiées dans la recherche bibliographique), de la méta-analyse de Rose (n=3, dont 2 également identifiées dans la recherche bibliographique) et 14 études individuelles identifiées en dehors des méta-analyses par la recherche bibliographique et la veille bibliographique.

Seules les études individuelles avec au moins 5 anomalies identifiées par examens basés sur l'ADNflic ont été prises en compte dans le cadre de l'évaluation. **Quand les données présentées dans l'article le permettaient, les VPP ont été calculées uniquement quand le nombre d'examens de confirmation diagnostique était au moins égal à 5.**

Au total, 30 études individuelles ont été exclues de l'évaluation des performances des examens par ADNflic pour les TAR (cf. fig. 3) en raison d'un nombre insuffisant (<5) de cas positifs au DPNI (n=8), d'absence de VPP ou de données permettant de la calculer (n=15), de TAR en dehors du périmètre de l'évaluation (n=2), du format ou de la langue de publication (posters (n=2), lettres à l'éditeur (n=2), publication en langue chinoise (n=1).

Les performances des examens par ADNflic pour les TAR d'intérêt (2, 8, 9, 14, 15, 16 et 22) considérées individuellement ont été estimées à partir de 18 études, dont la plupart évaluaient plusieurs TAR (cf. Annexe 6).

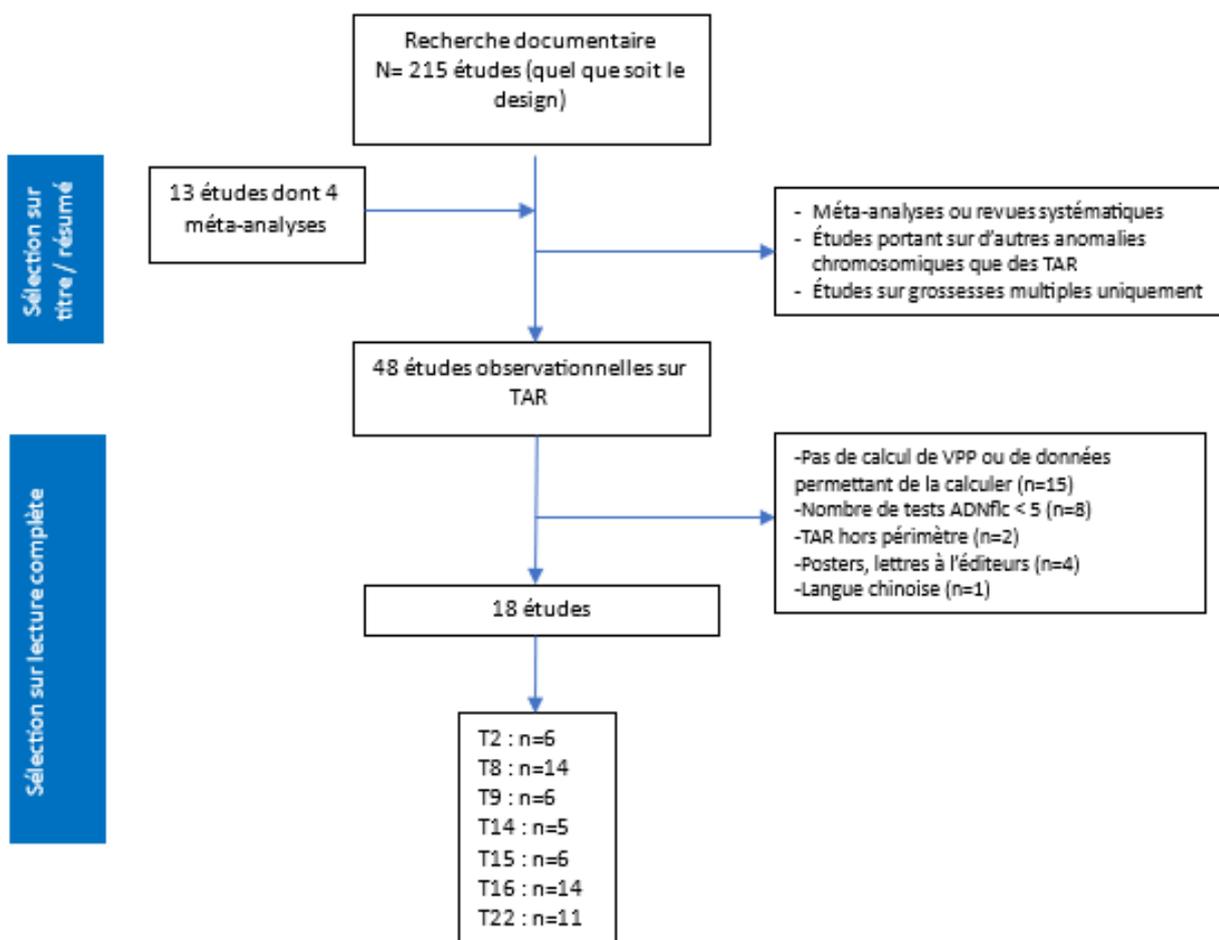


Figure 3 : Logigramme de sélection des études individuelles évaluant les performances des examens ADNflic pour les trisomies autosomiques rares

4.4.3.2. Résultats des performances sur les TAR

Les études incluses (n=18) sont majoritairement rétrospectives (n=14) et ont été publiées le plus souvent en Chine (n=12) avec un prélèvement en vue de l'examen par ADNflic majoritairement au second

trimestre de grossesse (n=13). L'ACPA et/ou le caryotype sont les examens diagnostiques privilégiés à la suite le plus souvent d'une amniocentèse.

Trisomie 2

La trisomie 2 a été observée dans 5 études (Annexe 7) portant sur un minimum de 5 cas de T2 détectées par examen basé sur l'ADNfnc sur 18 études au total abordant les TAR individuellement. Un maximum de 11 cas a été détecté dans l'étude publiée par Xue et al. (73) sur une analyse rétrospective de données de patientes. Dans cette étude, aucun cas identifié par l'examen basé sur l'ADNfnc n'a été confirmé par l'examen diagnostic. Les vrais positifs étaient diversement définis dans les études, allant d'une trisomie dans une forme dite homogène au niveau du fœtus à l'issue de l'examen diagnostique à une forme en mosaïque pouvant toucher uniquement le placenta. La VPP variait entre les 5 études de 0 % et 22 %.

Trisomie 8

La trisomie 8 a été observée dans 13 études (Annexe 7). Le nombre de cas de trisomies 8 détectées par examen basé sur l'ADNfnc variait entre 5 et 30 cas. Les vrais positifs étaient diversement définis dans les études : dans certaines d'entre elles, seules les formes homogènes étaient considérées comme de vrais positifs, alors que pour d'autres études les mosaïques fœtales étaient comptées comme des cas de vrais positifs. La VPP a été calculée sur la base des données brutes pour 9 études ayant au moins 5 examens diagnostiques. À l'exception d'une étude ayant rapporté une VPP de 10% (3 cas de vrais positifs sur 30 examens ADNfnc positifs) (71), toutes les autres VPP calculées étaient < 1%.

Trisomie 9

La trisomie 9 (T9) a été observée dans 5 études où au moins 5 cas de T9 ont été détectés par examen basé sur l'ADNfnc. Au maximum, 10 cas ont été observés dans une étude (71) (cf. Annexe 7). Les vrais positifs étaient diversement définis dans les études incluant la présence de l'anomalie au niveau du fœtus soit dans une forme homogène ou une forme en mosaïque. Les valeurs de VPP à partir des 5 études ayant au moins 5 examens de confirmation diagnostique variaient entre 10 % et 33%. La valeur maximale de VPP a été estimée dans l'étude rétrospective de Grati et al (74) en population majoritairement à risque d'aneuploïdies (86,5%) sur la base de 6 cas positifs d'examens par ADNfnc, 6 examens diagnostiques réalisés et seulement 2 vrais positifs. Les deux cas identifiés dans cette étude étaient des mosaïques fœtales.

Trisomie 14

La trisomie 14 a été observée dans 4 études. Le nombre de cas détectés par examens basés sur l'ADNfnc variait entre un minimum de 6 cas et un maximum de 15 cas dans l'étude prospective Van Den Bogaert (71). La VPP était < 1% dans les quatre études (cf. Annexe 7).

Trisomie 15

La trisomie 15 a été observée dans 5 études. Le nombre de cas de trisomies 15 détectées par examen basé sur l'ADNfnc variait entre 6 et 18 cas (cf. Annexe 7). Aucun cas de T15 n'a été confirmé dans les cinq études (VPP < 1%).

Trisomie 16

La trisomie 16 a été détectée dans 13 études. Le nombre de cas observés au décours des examens par ADNfnc variait entre 6 et 28 cas (cf. Annexe 7). La VPP variait entre 0 % et 14,28%. La VPP maximale à 14,28% a été observée dans 2 études (75, 76).

Trisomie 22

La trisomie 22 a été observée dans 10 études. Le nombre de cas de trisomies 22 détectées par examens basés sur l'ADNflc variait entre 5 et 21 cas et la VPP variait entre 0 % et 57,1%. La VPP maximale de 57,1% a été estimée sur la base de 7 examens de dépistage positifs et dont seulement quatre (mosaïcisme foetal) ont été confirmés par les examens diagnostiques (étude rétrospective de Grati *et al* (74)). Dans l'étude prospective de Van Den Bogaert où le maximum de T22 a été observé, la VPP a été estimée à 9,52%.

Tableau 4 : Résumé des VPP issues des études individuelles pour chacune des trisomies autosomiques rares évaluées

Anomalie	Nombre d'études (avec au moins 5 examens par ADNflc positifs pour l'anomalie étudiée)	Nombre d'études prises en compte pour le calcul de la VPP (i.e examens diagnostiques ≥5)	VPP
T2	6	3	<1 - 22%
T8	14	10	<1 - 10%
T9	6	5	<1 - 33%
T14	5	4	<1%
T15	6	5	<1 - 7,7%
T16	14	11	<1 – 14,28%
T22	11	6	<1 - 57,1%

4.4.3.3. Discussion concernant les performances des examens par ADNflc pour les TAR

Les performances rapportées de l'examen par ADNflc vis-à-vis des TAR pris individuellement ont été évaluées à partir de 18 études observationnelles majoritairement rétrospectives (n=14 études) où au moins 5 cas de l'une des TAR d'intérêt avaient été identifiées par examen ADNflc. Les VPP observées ou estimées variaient entre 0% et 57,14 % (sur 5 examens diagnostiques effectués au minimum) en fonction des TAR et étaient majoritairement inférieures à 20% (cf. Tableau 4). **Les effectifs de TAR prises individuellement et identifiées par examens ADNflc étaient souvent très limités et variables entre les études.** La part d'examens ADNflc positifs pour les TAR et ayant été suivie d'un examen diagnostique était variable et très faible dans plusieurs études, alors que des études (72) ont montré qu'un faible suivi des femmes enceintes était associé à de plus hautes performances des examens basés sur l'ADNflc.

Dans l'étude de Van Der Bogaert, qui est l'étude prospective rapportant le plus grand nombre d'examens par ADNflc positifs pour les TAR, les analyses ont été menées en population générale, où la

prévalence attendue est faible et ne correspond pas à la cible de la présente recommandation (*i.e* population à risque augmenté de T21).

Scott *et al.* (7) expliquent les faibles VPP par le taux élevé d'avortements spontanés avant 12 semaines d'aménorrhée en cas de forme homogène de TAR notamment avec les T15, T16 et T22 soit avant les prélèvements pour le diagnostic (autour de la 15^{ème} SA) (77).

Les TAR dépistés sont fréquemment des formes en mosaïque (jusqu'à 97% dans l'étude de Peng *et al.* (76)). Le devenir des fœtus en termes de naissances prématurées, de retard de croissance *in utero* (RCIU) et d'anomalies structurales est corrélé au taux de mosaïcisme, à l'atteinte fœtale ou placentaire et aux types de cellules fœtales touchées (72). Les formes de TAR confinées au placenta (78) peuvent expliquer les faibles VPP observées. Pour autant, un intérêt demeure à repérer certaines trisomies confinées au placenta, en particulier la trisomie 16 pour laquelle une prise en charge adaptée durant la grossesse peut permettre de limiter les conséquences fœtales, obstétricales et néonatales.

Enfin la discordance entre l'examen par ADNflc et l'examen diagnostique négatif est expliquée dans certains cas par la présence de disomie uniparentale (DUP) qui résulte de la présence de deux chromosomes provenant d'un seul parent. Cette disomie concerne non seulement des chromosomes soumis à empreinte parentale dont les chromosomes 14, 15 dans le cas de cette évaluation mais peut aussi concerner d'autres chromosomes (le pronostic sera alors plus favorable).

4.4.4. Recommandations à l'étranger

Aux Pays-Bas et en Belgique, où le DPNI est proposé en première intention à toutes les femmes enceintes, la couverture du génome entier est possible sous certaines conditions (avec une résolution de 10-20 Mb).

En Belgique, le rendu des résultats pour des anomalies en dehors de T13, 18 et 21 détectées de manière incidente est possible (79) uniquement si :

- i) les résultats sont considérés comme « techniquement valides » (sans que le terme soit défini)
- ii) il existe des preuves d'un phénotype anormal et
- iii) les résultats sont considérés cliniquement pertinents et avec des leviers actionnables.

Aux Pays-Bas, les femmes sont informées de toute anomalie détectée si cela est dans l'intérêt supérieur de la mère et de l'enfant. Cela inclut les TAR, les anomalies structurelles et les anomalies évoquant un cancer maternel probable. Cependant, à la suite d'un avis du conseil de santé publique (80) considérant que les TAR ne sont presque jamais retrouvées chez l'enfant et relèveraient moins de ce fait du dépistage prénatal, les TAR ne seront plus signalées à partir de 2025.

En dehors de ces deux pays, la recherche de TAR par examens basés sur l'ADNflc n'est pas recommandée dans les autres pays européens.

Des sociétés savantes aux Etats-Unis (81) et au Canada (82) indiquent également ne pas recommander le dépistage des TAR (même s'il reste possible) par les examens basés sur l'ADNflc, en raison du manque de données relatifs aux performances des examens dans ces indications et/ou du risque de faux positifs pouvant conduire à un nombre croissant de prélèvements invasifs inutiles réalisés dans le cadre du diagnostic.

4.4.5. Conclusion sur les trisomies autosomiques rares

En prenant en compte les données de la littérature sur la fréquence et les caractéristiques cliniques des TAR, les performances des examens par ADNflc, l'état des pratiques en France et à l'étranger et les discussions avec le groupe de travail, la HAS formule le constat suivant :

- Au vu des données (rares) actuellement disponibles dans la littérature, **les trisomies 1, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 17, 19 et 20** semblent présenter un faible risque de retentissement fœtal ou placentaire. Compte-tenu en outre de leur faible fréquence en population générale et sur DPNI, du faible taux de confirmation diagnostique, du risque faible de trisomie fœtale, elles ne répondent pas aux critères pour être dépistées par les examens basés sur l'ADNflc ;
- Les **trisomies 2, 8, 9, 14, 15 et 22** sont généralement létale *in utero* lorsqu'elles sont homogènes. Quand la mosaïque est fœtale, les manifestations cliniques et leur sévérité peuvent être très variées en fonction du chromosome impliqué, du taux de mosaïcisme et du type de cellules touchées ;
- La **trisomie 16** est plus la fréquente des trisomies rares. Elle est le plus souvent localisée au placenta et entraîne alors des risques de retard de croissance *in utero*, d'accouchement prématuré ou de prééclampsie. Son identification en début de grossesse peut permettre d'adapter le suivi de la grossesse ;
- Parmi les 129 804 examens basés sur l'ADNflc en 2022 en France, 106 (0,08 %, soit 6% des 1 767 examens positifs) résultats ont indiqué une suspicion d'aneuploïdie rare ;
- Les trisomies présentant le plus de risques de retentissement fœtal ou placentaire (2, 8, 9, 14, 15, 16 et 22) représentent environ 42% des TAR observées en DPNI ;
- Les valeurs prédictives positives de l'examen par ADNflc vis-à-vis des TAR varient de 0 à 57% en fonction des études et de la TAR recherchée. Ces résultats sont basés sur des effectifs très faibles, avec des définitions hétérogènes des vrais positifs (mosaïque fœtale et/ou placentaire ou forme fœtale homogène) et un taux de confirmation diagnostique variable entre les études ;
- À l'étranger, le rendu de résultats positifs pour une TAR à la suite d'un examen par ADNflc est possible uniquement en Belgique où le DPNI par séquençage pangénomique est proposé en première intention à toutes les femmes enceintes. Aux Pays-Bas, le rendu de ces résultats n'est plus recommandé depuis fin 2023. Aux États-Unis et au Canada, le manque de données sur la performance des examens et/ou le risque de faux positifs ont conduit les sociétés savantes à ne pas recommander leur dépistage systématique (à noter qu'il n'était pas fait de distinction des TAR en fonction des conséquences possibles) ;
- En France, les laboratoires proposent la recherche de certaines TAR (2, 8, 9, 12, 14, 15, 16 et 22) avec un coût restant à la charge de la femme enceinte variable en fonction des laboratoires et du parcours de soins. Cette liste de TAR correspond à celle établie par l'Association des cytogénéticiens de la langue française (ACLF) dans une recommandation de conduite à tenir en cas d'identification d'anomalies chromosomiques autres que les T13, 18 et 21. L'ACLF a stipulé que ces TAR étaient utiles à signaler quand ces trisomies étaient observées en raison de la technique pangénomique utilisée.

Compte-tenu du retentissement fœtal ou placentaire des trisomies 2, 8, 9, 14, 15, 16 et 22 pouvant entraîner des conséquences graves pour le fœtus, le fœtus ou la mère et considérant que leur fréquence faible en population générale et sur DPNI ne devrait pas augmenter de manière significative le risque de pertes fœtales induites par les

prélèvements invasifs nécessaires à la confirmation diagnostique, même si les données sur la performance des examens par ADNfc sont limitées, **les trisomies 2, 8, 9, 14, 15, 16 et 22 pourraient être recherchées par les examens basés sur l'ADNfc réalisés dans le cadre du dépistage de la T21.**

Avis du GT :

Les membres sont d'accords avec ces constats. Ils précisent les points suivants :

- Selon des données non publiées de Cerba qui enregistre près d'un tiers des DPNI réalisés en France, le taux de prélèvement invasif à la suite d'un résultat positif au DPNI est de 0,16% pour les anomalies segmentaires et 0,08% pour les TAR (dont environ un quart de T16 et un quart de T8) ;
- L'observation des signes d'appel échographiques (SAE) pour les TAR et anomalies segmentaires est fortement dépendante de facteurs comme le pourcentage de mosaïcisme ou le segment impliqué. Si certains SAE sont repérables à l'échographie du premier trimestre (n'entrent alors pas dans le cadre du DPNI), d'autres ne seront visibles qu'à l'échographie du second trimestre. Le DPNI trouverait donc son intérêt ici pour obtenir un diagnostic plus précoce et limiter l'impact psychologique en cas de découverte qui entraînerait une possible IMG tardive ;
- Les membres ont insisté sur la place particulière de la trisomie 16 dont la fréquence est relativement élevée et les conséquences pour la mère, l'enfant et l'organisation de la fin de grossesse sont importantes. Une sensibilisation des professionnels de santé à cette anomalie pourrait également être utile.

4.5. Les anomalies segmentaires non cryptiques

4.5.1. Caractéristiques cliniques et épidémiologiques

Les anomalies segmentaires sont trop nombreuses et diverses pour pouvoir être décrites individuellement pour chaque région chromosomique.

4.5.2. Repérage et diagnostic prénatal

Les anomalies segmentaires sont plus difficilement repérables par échographie, les phénotypes étant dépendant de facteurs tels que le chromosome impliqué, les points de cassure et le mosaïcisme. (Cai *et al.*) (83) ont observé sur un total de 1 131 fœtus présentant des signes d'appel échographiques (SAE) que le taux d'anomalies de structure chromosomiques pathogéniques chez des fœtus avec un SAE, deux SAE, trois SAE ou plus était respectivement de 6,2 %, 6,2 % et 5,0 % (83). Les marqueurs sériques maternels ne sont également pas de bons critères pour repérer les anomalies segmentaires.

Aux Pays-Bas où le DPNI est proposé en première intention à toutes les femmes enceintes pour le dépistage des trisomies 13, 18 et 21, un résultat de DPNI montrant une trisomie rare et/ou un déséquilibre chromosomique a été retrouvé pour près d'une femme sur 275, soit plus d'un tiers des résultats positifs de DPNI (35,5%) par une méthode pangénomique (étude TRIDENT-2). Ces résultats comprenaient 196 trisomies autosomiques rares (TAR), 188 déséquilibres de structure et 18 profils complexes. Les examens génétiques de suivi ont révélé une origine fœtale, placentaire (supposée) ou maternelle (supposée) des anomalies chromosomiques dans 22,1%, 52,8% et 25,1% des cas, respectivement. Parmi les TAR et déséquilibres de structure confirmés, 77,2% étaient pathogènes. Dans la majorité des cas, les connaissances sur les gènes et leur fonction étaient suffisantes dans la littérature scientifique et les bases de données en ligne pour prédire le phénotype clinique associé à l'anomalie chromosomique détectée. Dans 86,9% des cas, les parents ont opté pour une

interruption de grossesse. En outre, dans plus de la moitié des anomalies chromosomiques pathogènes, aucune malformation n'a été détectée lors de l'échographie du deuxième trimestre.

4.5.3. Performances des examens par ADNfci

4.5.3.1. Sélection des études

Deux méta-analyses analysant les performances des examens par ADNfci pour les anomalies segmentaires (84, 85) ont été identifiées (cf. Figure 2). Elles incluaient des microremaniements, sans analyses de sensibilité sur les anomalies non cryptiques et ne répondaient donc pas au périmètre de l'évaluation. Aussi, 68 études individuelles provenant des deux méta-analyses et de la recherche bibliographiques ont été considérées. L'analyse finale des performances a porté sur dix-neuf études individuelles (7 prospectives et 12 rétrospectives) portant sur des anomalies structurales de taille ≥ 5 Mb (cf. Figure 4). La majorité des études portaient sur les CNV (pour *copy number variation*) avec des seuils de tailles diverses dans l'analyse des performances des examens par ADNfci (5, 7 ou 10 Mb). En France, le fabricant majoritaire de examens par ADNfci propose le repérage d'anomalies segmentaires d'au moins 7Mb. L'évaluation a porté préférentiellement sur les trois études utilisant ce seuil.

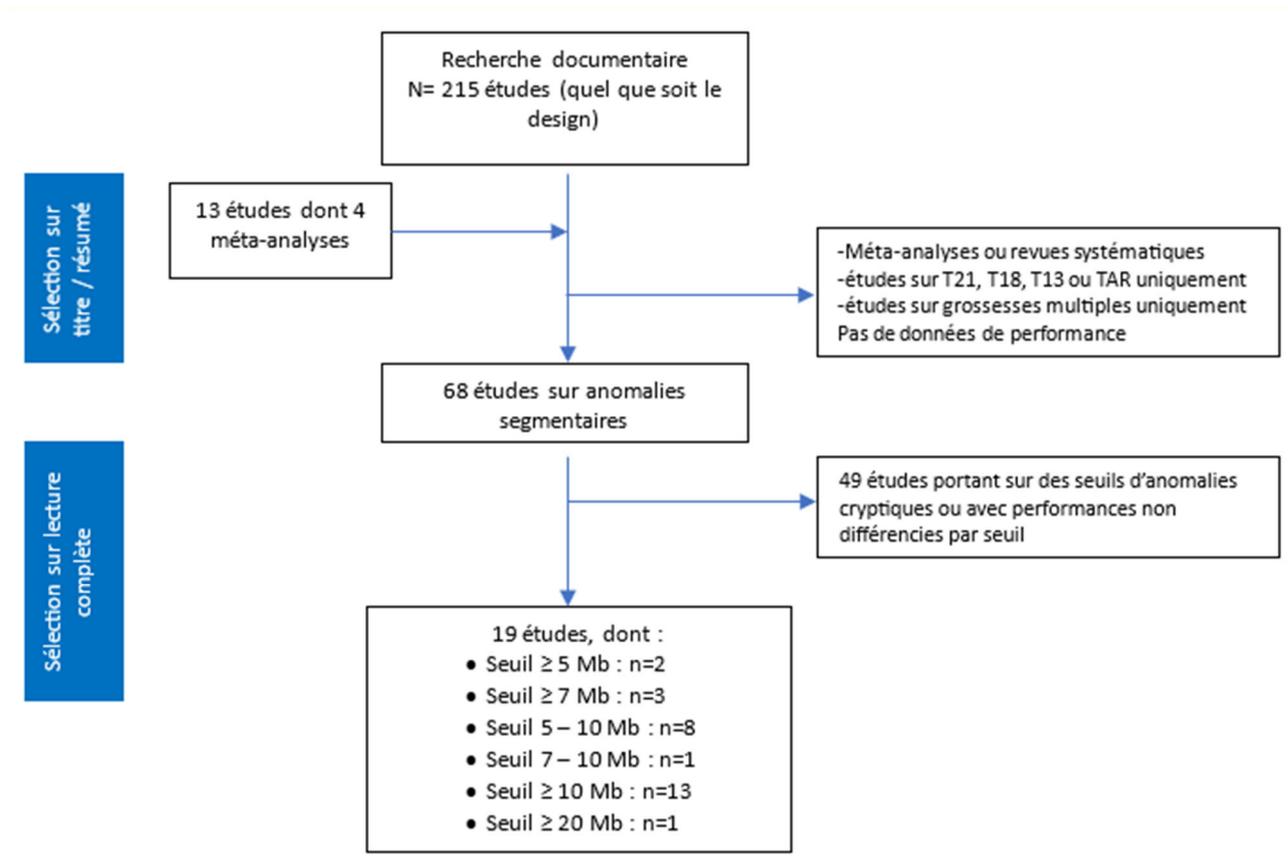


Figure 4 : Logigramme de sélection des études portant sur l'évaluation des performances des anomalies segmentaires d'au moins 7Mb

La répartition des études est présentée en Annexe 8 selon différents seuils. Une même étude pouvait contenir des analyses selon différents seuils. Les seuils ne permettant pas de distinguer des anomalies non cryptiques tels que "inférieur à 10 Mb" ou "inférieur à 20 Mb" n'ont pas été présentés dans le tableau 15.

4.5.3.2. Résultats pour les anomalies segmentaires d'au moins 7Mb

L'évaluation de la performance des examens par ADNflc vis-à-vis des anomalies segmentaires d'au moins 7MB a été observée dans 3 études observationnelles (86-88) (cf. Tableau 5 et Tableau 6).

L'étude de Raymond et al. (86) : Dans une étude rétrospective réalisée dans trois centres de médecine fœtale en Australie, Raymond *et al.* ont évalué la valeur prédictive positive de l'examen par ADNflc sur des grossesses uniques (97,7%) concernant les pertes et gains de matériel chromosomique (anomalies segmentaires) d'au moins 7 MB par une approche pangénomique (Massively parallel sequencing technology). L'échantillon de la mère a été collecté à partir de 10 semaines d'aménorrhée en vue de l'examen par ADNflc. Les femmes enceintes âgées d'au moins 18 ans avec un résultat de l'examen par ADNflc indiquant un haut risque d'aneuploïdies et ayant des résultats de confirmation diagnostique ont été incluses dans cette étude. Sur un total de 23 857 échantillons, 82 examens par ADNflc positifs pour une anomalie segmentaire ont été identifiés, soit un taux d'examens par ADNflc positifs de 0,34% (IC 95%, 0,27%–0,43% (cf. Tableau 5). De ces 82 examens positifs, 14 examens ont été exclus pour une absence de données de confirmation diagnostique. Un diagnostic était ainsi disponible pour 68 femmes. **La valeur prédictive positive a été estimée à 19,1% (IC95%, 10,6%–30,5%)** avec une incidence de 1 pour 1 835 (0,055%). Les auteurs estiment que des anomalies segmentaires confinées au placenta ou des résultats faussement positifs inhérents à la technique utilisée pour les examens par ADNflc pourraient expliquer la faible VPP (cf. Tableau 6).

L'étude de Soster et al. (87) : Soster *et al.* font une analyse de données rétrospectives de trois années de pratique pangénomique d'un examen par ADNflc aux Etats-Unis à partir de 55 517 échantillons de sang maternel sur des grossesses monofoetales. L'objectif de cette étude était d'évaluer les performances des examens par ADNflc réalisés dans une approche pangénomique. L'indication principale de réalisation de l'examen par ADNflc était l'âge maternel (52,9%) (cf. Tableau 5). Le taux d'examen par ADNflc positif dans cette population était de 3,9%. Lorsque l'indication était un signe découvert à l'échographie (16,7% des indications), le taux d'examens par ADNflc positif était de 12,5%. Le taux d'échecs a été estimé à 4,35%. Sur la base de 175 examens de confirmation diagnostique pour des anomalies segmentaires de plus de 7 Mb, la VPP était **72,6% et le taux de faux positif estimé à partir de la spécificité de 3,3%** (IC95% non fourni) (cf. Tableau 6).

L'étude de Rafalko et al. (88) : Cette étude rétrospective consistait à évaluer par une approche pangénomique 86 902 échantillons provenant de femmes enceintes (grossesses monofoetales) les performances de l'examen par ADNflc vis-à-vis des anomalies segmentaires d'au moins 7MB. Seuls les échantillons avec une confirmation diagnostique ont été inclus dans cette étude. Sur l'ensemble des échantillons analysés, 0,56% (490/ 86 902) ont eu un résultat positif l'examen par ADNflc (cf. Tableau 5). Dans 41,6 % des échantillons positifs (n=490), l'indication de l'examen par ADNflc était une anomalie échographique. **La valeur prédictive positive était de 74,2%** (181/244 ; IC95% : 68,1–79,5%) et cette valeur était de 78,0% (223/286 ; IC95% : 72,6–82,5%) lorsque le diagnostic reposait uniquement sur des corrélations cliniques entre les anomalies observées et des anomalies connues chez les parents. La VPP a été également estimée à 61,0% (89/146 ; IC95% : 52,5–68,8%) et 93,9% (92/98 ; IC95% : 86,6–97,5%) respectivement pour des anomalies segmentaires dites isolées et complexes (cf. Tableau 6).

Tableau 5 : Études évaluant les performances des examens par ADNflic pour des anomalies segmentaires ≥ 7Mb

Auteur, année, Pays	Période d'inclusion	Nombre de femmes ayant bénéficié du DPNI	Âge des femmes enceintes au moment de l'examen	Âge gestationnel au moment de l'examen par ADNflic	Indication de l'examen par ADNflic	Nombre d'examens par ADNflic positifs pour une anomalie segmentaire	Nombre d'examen de confirmation diagnostique réalisés
Raymond et al. 2022 Australie (86)	Septembre 2019 -Juillet 2021	23 857	Moyenne 34,8 ans (IC 95% 34,3–35,4).	Médiane : 11 SA (10,6–11,6)	<ul style="list-style-type: none"> – Sur recommandation de l'obstétricien – À la suite d'un résultat à haut risque par d'autres méthodes – Signes échographiques (n=10) – Méthode de dépistage de première ligne 	82 *	68
Soster et al. 2021 USA (87)	Aout 2015 - Aout 2018	55 517	Moyenne : 34 ans (min-max 14–59)	Moyenne : 14,8 SA	<ul style="list-style-type: none"> – Population à risque dans 91% des cas : âge maternel avancé (52,9%), MSM (4,7%), anomalies à l'échographie (16,7%), antécédent personnel ou familial d'aneuploïdie (4,9%), ou autre indication (11,8%) – Et population sans risque connu (9%) 	295	175 (> 7Mb)
Rafalko et al 2021 USA (88)	2015	86902	NR : Age maternel avancé dans 50% des cas	NR	<ul style="list-style-type: none"> – Population à risque dans 84% des cas : Âge maternel avancé (15%, anomalies échographiques (15%), antécédents personnels ou familiaux d'anomalies chromosomiques (4%), MSM (4%), autres dont indications multiples (10%) – Et population sans risque connu (16%) 	490	244

NR : non renseigné ; MSM : anomalies des marqueurs sériques maternels

*dans la population à haut risque, les délétions sont de 8 à 78Mb (médiane 21,6Mb) et les duplications de 8 à 136,3Mb (médiane 22,1Mb)

Tableau 6 : résultats des performances des examens par ADNf1c pour les anomalies segmentaires ≥ 7Mb

Auteurs, année, Pays	Vrais positifs	Faux positifs	Taux d'échecs (résultats ininterprétables sur le total des DPNI effectués)	Taux faux positifs	VPP [IC95%]	Limites/ commentaires
Raymond et al. 2022 Australie (86)	13	55	ND	ND	<ul style="list-style-type: none"> – Sur toute la population d'étude : 19,11% [10,6-30,5] – Population avec signes échographiques : 70% [34.8-93,3] 	<ul style="list-style-type: none"> – En dehors des 10 femmes ayant un signe échographique, la proportion de femmes à haut risque d'aneuploïdie (sur MSM ou recommandation obstétricien) n'est pas connue
Soster et al. 2021 USA (87)	127	48	4,35%	3,3%	72,60% [65,2-78,9]	<ul style="list-style-type: none"> – Échantillon provenant en majorité de femme à haut risque d'anomalies chromosomiques – Inclusion de grossesses gémellaires – Les faux positifs sont principalement liés à des cas de mosaïcisme placentaire – 39 cas considérés positifs (sur le total des examens) ont été confirmés uniquement chez la mère
Rafalko et al 2021 USA (88)	181	63		ND	74.2% [68,1-79,5%]	<ul style="list-style-type: none"> – Résultats des examens diagnostiques non disponibles pour plus de la moitié des examens ADNf1c positifs

ND : non déterminé

4.5.3.3. Autres résultats

La recherche bibliographique a permis d'identifier d'autres études (n=16) où les seuils de taille des remaniements détectés différaient (5, 10 ou 20 Mb). Les VPP variaient de 3,1% (Pei *et al.*, 2020) à 84,6 % (Yu *et al.*, 2019) (89) en fonction des seuils et de la taille des anomalies segmentaires considérées, du nombre d'examens par ADNflc positifs suivi d'une confirmation diagnostique, de la population d'étude et de la technologie utilisée.

Van Den Bogaert (71), Gou (90), Wang (91) Pei (92) Hu (93) retrouvent une VPP plus élevée pour les remaniements de plus petites tailles (< 10 Mb). Les auteurs expliquent ce lien par le fait que plus l'anomalie est grande, moins elle est compatible avec une grossesse évolutive. Cependant, des résultats contradictoires, avec une VPP plus importante pour les anomalies de plus grande taille (> 10MB) ont également été publiés ((89, 94, 95). Selon les auteurs, les anomalies de plus grande taille sont plus facilement détectées par les technologies de DPNI comparées aux anomalies de plus petites tailles pour lesquelles la majorité des examens ne sont pas validés. Ge *et al.* ont également précisé que les femmes de leur étude, effectuée en Chine, avaient eu plus recours à des interruptions de grossesse pour des anomalies segmentaires de plus grande taille (> 10MB) par rapport aux anomalies segmentaires de moins de 10 MB probablement en lien avec le conseil génétique qui considérerait les anomalies segmentaires de plus grande taille comme étant de mauvais pronostic.

Une autre étude menée en Chine (96) sur 34 620 grossesses incluant 57 examens par ADNflc positifs pour des anomalies segmentaires de plus de 5Mb a montré que les anomalies segmentaires étaient plus fréquemment observées sur les chromosomes 5, 4, 2 et 7 (n = 10, 8, 5, 5, respectivement). Cela pourrait être lié à la forte incidence des anomalies associées au syndrome du Cri-du-Chat (chromosome 5), de Wolf-Hirschhorn (chromosome 4) ou des polymorphismes sur ces chromosomes, bien que des études complémentaires soient nécessaires pour comprendre ces premières observations.

4.5.3.4. Discussion sur les performances des examens par ADNflc pour les anomalies segmentaires

Les VPP observées dans trois études ayant évalué les performances des examens basés sur l'ADNflc pour les anomalies segmentaires d'au moins 7Mb, variaient de 19,1% (86) à 74,2% (88). Le nombre d'examens positifs avec un examen de confirmation diagnostique est plus important dans l'étude de Raymond comparée à celle de Rafalko *et al.* (88) ou celle de Soster *et al.* (87) ce qui peut expliquer les différences de VPP observées, d'autres études (cf. 4.3.3.4) ayant montré que les VPP avaient tendance à être plus élevées quand le suivi des femmes et le nombre d'examens de confirmation étaient faibles.

Les populations incluses dans les différentes études ne sont pas homogènes (présence ou pas de signes échographiques, atteinte maternelle, ...), les issues de grossesse ne sont recueillies en intégralité et les contrôles des résultats positifs non exhaustifs.

D'autres études ont évalué les performances du DPNI pour des anomalies segmentaires en utilisant des seuils différents (5, 10 ou 20Mb). Dans ces études, en fonction des populations d'études et des seuils choisis pour la taille des anomalies segmentaires, les VPP restaient variables (entre 3 et 60%) et le plus souvent faibles.

Van Den Bogaert *et al.* (71) s'accordent avec d'autres auteurs (86, 87) pour dire que les conséquences cliniques de la plupart des anomalies segmentaires, sont mal connues. Il est dès lors nécessaire de réaliser des études à plus large échelle sur les complications obstétriques ou fœtales associées pour déterminer quelles anomalies appellent à un suivi (diagnostic) qui pourrait fournir des informations pertinentes sur le plan obstétrique. Par exemple, pour les porteurs connus d'une translocation

équilibrée, la détection de la translocation déséquilibrée associée chez le fœtus est pratiquement diagnostique. Pour les déséquilibres segmentaires plus importants entraînant des troubles du développement plus graves comme dans le cas du syndrome de Down, un examen invasif semble, pour les auteurs, justifié en dépit d'une VPP plus faible. L'ACLF recommande ainsi de rapporter les anomalies de structures uniquement s'il s'agit d'un remaniement compatible avec une anomalie de structure cytogénétique classique (dérivé de translocation, recombinant d'inversion, ...) (55).

Plusieurs auteurs ont évoqué que l'algorithme utilisé pour l'examen combiné de la T21 ne serait pas pertinent pour dépister les anomalies segmentaires ou définir une population à risque augmenté d'anomalies segmentaires (97) : contrairement aux trisomies communes, l'âge maternel n'est pas lié à un risque augmenté d'anomalies segmentaires. De même, le repérage d'anomalies segmentaires par des marqueurs maternels sériques ou échographiques est dépendant du phénotype, du chromosome impliqué, des points de cassure, du mosaïcisme, etc. (cf.4.5.2). La définition de « population à risque augmenté d'anomalies chromosomiques » dépend donc de l'anomalie étudiée. La performance des examens serait plus élevée en présence d'anomalies échographiques. Raymond *et al.* (86) ont noté un taux de vrais positifs des examens par ADNflc 19 fois plus élevé (sur la base de 10 cas) lorsqu'une anomalie, notamment un fibrome utérin (un des objectifs de l'étude était d'étudier l'impact des fibromes utérins sur les performances des examens), avait préalablement été détectée à l'échographie. Quand l'analyse des performances des examens était restreinte à cette population à haut risque, la VPP pour les anomalies segmentaires passait de 19,1% à 70%. Dans la même étude, sept anomalies segmentaires sur les 13 cas de vrais positifs ont été diagnostiquées alors qu'aucune anomalie échographique (utérine ou fœtale) n'avait été observée avant l'examen par ADNflc. Tous les cas de vrais-positifs ont donné lieu à une interruption médicale de grossesse.

Outre les anomalies détectées à l'échographie, il est également rapporté que le risque d'anomalies chromosomiques de structure augmenterait avec le risque évalué par les marqueurs sériques maternels. Dans l'étude de Lindquist *et al.* (69), si la majorité des anomalies chromosomiques atypiques (TAR et anomalies segmentaires), soit 55%, survenaient au sein d'une population dont le risque de T21 était inférieur à 1/300 (examen combiné), elles étaient associées dans 47,1% des cas à des signes échographiques. Les auteurs ont conclu que la détection des anomalies chromosomiques atypiques se fait principalement par le biais d'anomalies structurelles observées à l'échographie et dans une moindre mesure à l'issue de l'examen combiné.

Les VPP dépendent aussi de la technologie utilisée et de la profondeur de séquençage. Il faut aussi noter que la majorité des plateformes commerciales ne signalent que la détection de syndromes de microdélétion récurrents, les anomalies segmentaires non récurrentes étant présentes sur l'ensemble du génome il est plus difficile et coûteux de les détecter. Cependant, comme la plupart des syndromes de microdélétion et des anomalies segmentaires pathogènes non récurrentes sont inférieurs à 5 Mb, les examens par ADNflc, validés pour des anomalies d'au moins 7Mb, ne détecteront qu'une minorité de anomalies segmentaires pertinentes. Shaw *et al.* (97) ont signalé que 77 % des anomalies segmentaires n'étaient pas récurrentes et n'auraient donc pas été détectées par les plates-formes commerciales actuellement disponibles.

4.5.4. Recommandations à l'étranger

Le rendu de résultats sur des anomalies segmentaires non cryptiques semble possible uniquement aux Pays-Bas et en Belgique, sous certaines conditions (cf. 4.4.4 et Annexe 5).

L'*American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) stipule que le dépistage des anomalies segmentaires par une approche pangénomique est conçu pour la détection des anomalies d'au

moins 7 Mb et ne recommande pas le dépistage systématique des anomalies segmentaires sur la base de preuves scientifiques qu'il juge insuffisantes (81).

4.5.5. Conclusion sur les anomalies segmentaires non cryptiques

En prenant en compte les données de la littérature sur la fréquence et les caractéristiques cliniques des anomalies segmentaires non cryptiques, les performances des examens ADNflc, l'état des pratiques en France et à l'étranger et les discussions avec le groupe de travail, la HAS formule le constat suivant :

- L'expression phénotypique des anomalies segmentaires non cryptiques est variable et dépendant de facteurs tels que le chromosome impliqué, les points de cassure et le mosaïcisme, rendant le repérage par signes échographiques (y compris au 2^{ème} trimestre) ou marqueurs sériques difficile ;
- Pour les anomalies supérieures à 5Mb, les bases de données actuelles permettent dans la plupart des cas de connaître le phénotype ;
- Parmi les 129 804 ADNflc examinés en 2022 en France, 115 (0,09 %, soit 6,5% des 1 767 examens positifs) résultats ont indiqué une suspicion d'anomalie chromosomique fœtale autres qu'une aneuploïdie ;
- La VPP des examens basés sur l'ADNflc varie de 3 à 74,2% pour les anomalies segmentaires. Les études publiées sont peu nombreuses, basées sur de faibles effectifs, les anomalies chromosomiques étudiées sont de taille diverses (par exemple seuils de ≥ 5 Mb, ou entre 5 et 10 Mb, ou > 10 Mb), les définitions de population à risque augmenté sont très variables, les profondeurs de séquençage peuvent être bien supérieures à celles utilisées en France et le taux de suivi pour confirmation diagnostique est parfois très faible ;
- Le rendu de résultats positifs au DPNI pour des anomalies segmentaires non cryptique semble possible uniquement aux Pays-Bas et en Belgique, sous certaines conditions. Les preuves scientifiques ont été jugées insuffisantes aux États-Unis pour recommander le dépistage systématique des anomalies segmentaires ;
- En France, l'ACLF recommande de rapporter les anomalies de structures uniquement s'il s'agit d'un remaniement compatible avec une anomalie de structure cytogénétique classique (dérivé de translocation, recombinant d'inversion, ...)

Considérant leur fréquence sur DPNI équivalente à celle des TAR, les conséquences cliniques pouvant être graves en cas d'anomalies segmentaires non équilibrées et que le phénotype peut être déterminé à partir de bases de données et/ou de la littérature, même si les données sur la performance des examens par ADNflc sont limitées, **les anomalies segmentaires non cryptiques pourraient être recherchées par les examens basés sur l'ADNflc réalisés dans le cadre du dépistage de la T21.** Leur dépistage précoce permettrait notamment de limiter l'impact psychologique en cas de découverte tardive qui entrainerait une IMG à un stade plus avancé de la grossesse.

Avis du GT :

Les membres sont globalement d'accord avec ces conclusions et ont apporté les précisions suivantes :

- La question du mosaïcisme et du phénotype incertain ne se pose que très rarement pour les anomalies segmentaires. Une anomalie de taille suffisante (non cryptique) pour laquelle le déséquilibre est confirmé et associée à un caractère *de novo* suffit pour engager le praticien/un CPDPN sur le mauvais pronostic et une acceptation d'une demande d'IMG, même si le phénotype fœtal est indéterminé ou non déterminable à un terme précoce. Les parents peuvent aussi choisir d'attendre une échographie ultérieure en cas d'incertitude sur le phénotype ;
- Le compte-rendu du DPNI est adapté à l'anomalie retrouvée. L'interprétation des résultats faite à partir de la revue de la littérature et/ou des bases de données apparait dans le compte-rendu. Des recommandations pour la poursuite des examens diagnostiques (prélèvements invasifs ou échographie rapprochée) figurent également.

5. Préférences des femmes enceintes/ des couples vis-à-vis du recours aux examens par ADNflc et à l'extension du repérage des anomalies chromosomiques

Peu d'études ont investigué les préférences des femmes enceintes et/ou du couple vis-à-vis de l'extension du repérage des anomalies chromosomiques.

5.1. En France

L'analyse de la littérature a permis d'identifier trois études qui ont traité des préférences des femmes vis-à-vis de l'examen basé sur l'ADNflc avant son intégration à la stratégie de dépistage prénatal de la T21 :

- Anselem *et al.* (98) ont publié les résultats d'une étude transversale monocentrique réalisée du 15 juillet 2014 au 15 décembre 2014 ayant permis de proposer prospectivement un questionnaire à 99 femmes présentant un risque à l'examen combiné de T21 supérieur à 1/250. L'objectif était d'identifier les déterminants associés à la réalisation d'un dépistage prénatal de la T21 par l'examen basé sur l'ADNflc. Un total de 95 femmes a répondu au questionnaire et 43 (45,3%) ont souhaité la réalisation d'un examen par ADNflc. Parmi ces 43 femmes, 17 (38,6%) appartenaient à une catégorie socioprofessionnelle supérieure contre 10 (19,2 %) parmi celles qui ne l'ont pas souhaité ($p=0,03$). Le motif invoqué par les 52 femmes n'ayant pas eu recours à l'étude de l'ADN foetal était le plus souvent le coût (l'examen n'était pas pris en charge pour la T21 au moment de l'étude), avancé par 30 femmes (57,7 %), puis le fait qu'il ne s'agissait pas d'un « diagnostic de certitude » pour 23 femmes (44,2 %).
- Seror *et al.* (99) ont interrogé 2 436 femmes à risque augmenté de trisomie 21 (risque calculé à l'examen combiné du premier trimestre $> 1/250$) entre le 8 avril 2014 et le 7 avril 2016. L'objectif de cette étude par questionnaire était de recueillir la préférence des femmes interrogées entre un examen invasif d'emblée ou un examen ADNflc après l'estimation du risque augmenté par le dépistage combiné. Les auteurs ont observé que 515 femmes (21,1%) ont exprimé leur préférence pour un prélèvement invasif d'emblée en vue d'un caryotype complet, tandis que 1 843 femmes (75,7%) ont préféré l'examen par ADNflc malgré les informations limitées concernant celui-ci. Les auteurs ont dégagé à partir d'une analyse hiérarchique quatre grappes différentes qui se distinguent principalement par leur attitude à l'égard de la prise de risque et de la recherche d'informations. Les facteurs tels que les croyances religieuses étaient associées à l'aversion pour le risque (OR_a , 1,62 ; IC à 95 %, 1,29-2,04 ; $P < 0,001$), tandis que des mesures plus élevées de la clarté nucale par échographie étaient associées à des attitudes motivées par l'aversion pour l'ambiguïté (OR_a , 1,67 ; IC à 95 %, 1,27-2,20 ; $P < 0,001$) et conduisaient donc à la recherche d'information. Les attitudes motivées à la fois par l'aversion au risque et à l'ambiguïté étaient associées au niveau d'éducation. Les auteurs ont stipulé qu'un niveau d'éducation inférieur était associé à une propension à recourir à tous les moyens permettant d'obtenir des informations sur la grossesse (*i.e* faire tous les examens possibles pour connaître le risque d'avoir un enfant atteint de T21), tandis qu'un niveau d'éducation supérieur était associé à une forte valorisation des informations sur la T21 foetale en tant que préoccupation principale.

- Une autre étude a comparé l'expérience des femmes vis-à-vis des examens par ADNflc en Angleterre et en France (100). Compte-tenu des modalités différentes de l'étude et du DPNI dans les deux pays, seuls les résultats français sont décrits. Des entretiens semi-directifs ont été menés entre septembre 2021 et mai 2022 auprès de 8 femmes âgées de 30 ans à 40 ans et ayant réalisé l'examen par ADNflc en 2020 et 2021. L'inclusion des répondantes en France a été réalisée sur un site internet médical grand public. Les femmes interrogées sont caractérisées par une expérience antérieure positive de l'examen par ADNflc, une zone de résidence en milieu urbain et un niveau social élevé. Les auteurs ont observé une préférence des femmes interrogées pour une offre élargie de l'examen par ADNflc au-delà des trisomies 13, 18, 21. Les femmes ont motivé cette préférence par la disponibilité des examens en France et par la proposition de l'examen par certains professionnels de santé lors des consultations. Il faut noter qu'elles étaient majoritaires à souhaiter un DPNI en première intention, jugeant l'examen combiné du premier trimestre inutilement anxiogène quand le DPNI en seconde intention se révélait négatif.

5.2. À l'international

Au Pays-Bas, où les examens par ADNflc sont proposés en première intention à toutes les femmes enceintes depuis 2022, Prooyen Schuurman *et al.* (70) ont observé dans leur étude TRIDENT-2 (*TRials by Dutch laboratories for the Evaluation of Non-invasive prenatal Testing*) portant sur 219 femmes que pour motiver un non-souhait d'examens par ADNflc, 57,1% des femmes indiquaient ne pas avoir l'intention d'interrompre leur grossesse et 56,2 % des femmes estimaient que « tout enfant est le bienvenu ». Les auteurs ont conclu que les facteurs impliqués dans le choix du recours à l'examen par ADNflc étaient les valeurs personnelles et les croyances ; ce qui fait référence à l'autonomie dans le choix du recours aux examens de dépistage. Dans une autre étude s'inscrivant également dans la cohorte nationale TRIDENT-2 se déroulant au Pays-Bas, Van der Meij *et al.* ont analysé l'expérience de 473 femmes sur leur préférence entre une offre ciblée des examens par ADN libre circulant incluant les trois trisomies les plus fréquentes (T21, T18 et T13) ou une offre allant au-delà de ces trois trisomies (101). Toutes les femmes enceintes aux Pays-Bas se voient proposer des informations concernant le dépistage prénatal des aneuploidies fœtales notamment sur les incertitudes autour des résultats et des enjeux potentiels en termes d'examens complémentaires à visée diagnostique par un conseiller prénatal certifié. Il ressort que 76,5% des femmes ont exprimé leur préférence d'une offre au-delà des trisomies 13, 18 et 21. La préférence pour un choix au-delà des trisomies dites communes est motivée par le souhait des femmes d'avoir un maximum d'information quant à la santé du fœtus, et de se préparer à toute éventualité. Aussi, l'autre quart des femmes ayant préféré une offre incluant uniquement les trisomies communes ont fait ce choix en raison des incertitudes autour des résultats de l'examen et de l'issue de la grossesse en cours.

Au Canada, Dubois *et al.*, ont analysé les préférences de 200 femmes d'une clinique privée (en dehors des cliniques privées, des programmes de prise en charge des examens par ADNflc existent au Canada), de la ville de Québec vis-à-vis d'une offre d'examen par ADN libre circulant étendue au-delà des trisomies communes (T21, T13, T18) (102). A la question de savoir si les femmes souhaitaient recevoir une information en cas de découverte fortuite d'anomalies au cours du DPNI, la majorité s'y est déclarée favorable, désirant toute information ayant un impact immédiat sur la santé du fœtus (87,5%) ou sur le nourrisson à la naissance (81,5%), sur un impact futur de leur enfant (69%) ou sur leur propre santé (70,5%). À la question de savoir quelles informations les femmes enceintes désiraient connaître par l'examen basé sur l'ADNflc, 86% ont répondu le sexe du fœtus et 70,5% les trisomies communes 13,18 et 21. Seules 45% et 23% souhaitaient recevoir des informations sur les trisomies autosomiques rares et les anomalies segmentaires. Les facteurs ayant influencer la décision de vouloir

connaître les informations sur les trisomies communes étaient de vouloir un enfant en bonne santé (99%) et de récolter autant d'informations que possible sur la santé de leur enfant et leur propre santé (88%). Pour 98,5% des femmes, la possibilité d'avoir un examen non invasif sans risque de fausses-couche était important, de même qu'un examen hautement fiable (97,5%), que l'examen par ADNflc soit le plus efficace pour déterminer les anomalies recherchées (95,5%) et que les résultats soient disponibles le plus tôt possible durant la grossesse (90,5%). Parmi les raisons expliquant le processus de décision quant au recours ou non à l'examen par ADNflc élargi à des anomalies autres que les trisomies communes, il faut compter le souhait de savoir si l'enfant est atteint d'une maladie génétique (93%) et le souhait d'obtenir autant d'informations que possible sur la santé immédiate du fœtus (91,5%).

En outre, concernant les découvertes fortuites de conditions touchant la mère (ou un risque familial), les participants trouvaient cela utile quand la pathologie était bien connue (77,5%), si la détection pouvait influencer la prise en charge de la grossesse (73%) et si la pathologie était traitable (76,5%). L'adhésion était moindre si la pathologie était peu connue (40%), n'avait pas d'influence sur la prise en charge de la grossesse (58,5%), n'était pas traitable (51,5%) et n'apparaissait qu'à l'âge adulte (52,5%).

Bien que la population de l'étude soit représentative d'une grande partie de la population générale au Québec (la majorité des répondantes ne présentait pas de facteur de risques d'aneuploïdies, était caucasienne, native du Canada, avec un haut niveau d'étude et de revenus et recourait à des services de santé privés), les résultats peuvent ne pas être extrapolables à une population plus hétérogène.

En Australie, où le coût de l'examen par ADNflc est à la charge de la femme enceinte, Bowman-Smart *et al.* ont évalué les motivations et les expériences de femmes ayant eu recours à un examen par ADNflc. Sur les 237 répondantes, 227 (97,8%) ont fait part d'une expérience antérieure positive de l'examen par ADNflc et 94% le referaient pour une future grossesse. La majorité des répondantes ont effectué l'examen par ADNflc pour détecter des anomalies chromosomiques alors qu'une minorité (31,3%) l'a fait pour connaître le sexe du fœtus. La principale motivation du recours à l'examen par ADNflc était le souhait d'être rassuré (56%, n=131) et d'éviter un prélèvement invasif (23% ; n=54). L'étude a aussi montré que les conseils pré et post examen devraient être améliorés pour garantir le consentement éclairé.

Initialement en Australie, les examens par ADNflc étaient disponibles uniquement pour dépister les T13, T18, T21 et les dysgonosomies. Depuis 2020 et l'utilisation majoritaire du séquençage pangénomique, de multiples anomalies peuvent être recherchées. Dans une étude de Long *et al.* (103) publiée en 2023, 219 femmes de l'ouest australien recrutées via des médias sociaux ont répondu à un questionnaire en ligne visant à recueillir les avis et attitudes des femmes vis-à-vis du dépistage de multiples anomalies *de novo* ou des anomalies récessives monogéniques par le DPNI. Les résultats montrent que la majorité (80%) sont en faveur des examens par ADNflc pour déterminer l'état clinique du fœtus quel que soit le stade de la grossesse et 66% souhaiteraient un examen pour toutes les conditions médicales possibles afin de les aider à faire des choix pour leur grossesse. Toutefois, l'innocuité de l'examen est un facteur décisif pour avoir recours à cet examen pour 93% d'entre elles et seules 23% sont favorables à l'examen uniquement si des traitements existent pour le fœtus ou le nourrisson. Le prix de l'examen représente également un facteur majeur dans la prise de décision. Enfin, alors que 42% des femmes estiment que l'examen par ADNflc est cause d'anxiété, 78% d'entre elles pensent tout de même que l'examen peut les aider à se rassurer.

5.3. Conclusion sur les préférences des femmes sur l'extension du repérage des anomalies chromosomiques

En prenant en compte les données de la littérature, l'état des pratiques en France et les discussions avec le groupe de travail, la HAS formule le constat suivant :

- En France, seules des études portant sur la préférence de recourir à un examen par ADNflc plutôt qu'à un examen invasif de diagnostic ont été menées. Elles mettent en évidence les questionnements liés aux incertitudes de l'examen (dépistage et non diagnostic) et des profils différents vis-à-vis de l'aversion pour le risque (éviter les gestes invasifs) ou pour l'ambiguïté (rechercher toute information relative à la santé du fœtus) ;
- Concernant les préférences des femmes d'un examen par ADN libre circulant étendu au-delà de T13,18, 21 ou ciblé sur ces trois trisomies, elles sont très hétérogènes en fonction des pays. Les femmes se rejoignent toutefois sur le souhait d'être informées de conditions médicales qui auraient un impact immédiat sur la santé du fœtus, du futur enfant ou sur leur propre santé à condition que la pathologie soit traitable ou implique une modification du suivi de la grossesse ;
- Les données de l'ABM (cf. 4.1) suggèrent en outre un intérêt croissant des femmes françaises pour les examens par ADNflc, caractérisé notamment par un recours au DPNI pour des indications autres que celles figurant à l'arrêté du 14 décembre 2018.

Avis du GT :

- Les membres sont d'accord avec ces constats. Aucun commentaire supplémentaire n'a été formulé pour ce chapitre.

6. Enjeux de l'extension des examens par ADNflc pour le repérage d'autres anomalies chromosomiques

L'extension des examens par ADNflc à d'autres anomalies chromosomiques est associée à différents enjeux à prendre en compte.

6.1. Des enjeux de santé publique

Le repérage des trisomies autosomiques rares et des anomalies segmentaires non cryptiques à l'aide de l'examen par ADNflc pourrait contribuer à renforcer l'efficacité du dépistage prénatal pour les couples qui le souhaitent sans augmenter de manière significative les prélèvements invasifs en vue du diagnostic pour minimiser le risque de pertes fœtales. Il permettra en outre une homogénéisation des pratiques et du parcours de soins proposé aux femmes enceintes.

Le repérage de certaines anomalies avec un retentissement placentaire (comme la trisomie 16 confinée au placenta) pourrait en outre permettre un meilleur suivi de la grossesse afin de limiter les complications obstétricales et fœtales (prééclampsie, RCIU, prématurité ...).

Il conviendra de mesurer l'impact de la recommandation formulée en vie réelle pour s'assurer que le taux de dépistage des anomalies chromosomiques ciblées est bien celui attendu, et que la proportion de prélèvements invasifs et de perte fœtales induites n'augmente pas de manière significative.

6.2. Des enjeux économiques

Les technologies basées sur l'examen par ADNflc sont basées sur le séquençage *génomique entier* et permettent ainsi de rechercher d'un point de vue technique des anomalies chromosomiques autres que la T21 sans surcoût de réactif et sans délai supplémentaire. Une évaluation favorable à l'extension des anomalies recherchées par les examens basés sur l'ADNflc réalisés dans le cadre du dépistage de la T21 pourrait ouvrir la voie d'un remboursement d'examens jusque-là non-inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) dans ces indications et restant parfois, en fonction de son parcours de soins, à la charge de la femme enceinte.

Des coûts supplémentaires associés au diagnostic en cas de DPNI positif au-delà des indications actuelles sont à prévoir.

Le repérage prénatal d'anomalies à retentissement placentaire, comme la T16, pourrait aussi revêtir des enjeux économiques dans la mesure où cela peut modifier le suivi de la grossesse pour prévenir les risques liés à la prééclampsie, la prématurité et le RCIU. Une meilleure anticipation et organisation de l'accouchement (inscription dans une maternité de niveau 3 par exemple) pourrait ainsi éviter des conséquences graves pour la mère et le fœtus et une prise en charge potentiellement lourde et coûteuse.

6.3. Des enjeux organisationnels

Ils concernent en premier lieu les capacités des laboratoires à absorber l'augmentation possible du nombre d'examens sans augmenter les délais de rendus des résultats. Toutefois, l'utilisation actuellement très majoritaire en France de méthodes de séquençage pangénomique devrait permettre de limiter l'impact logistique.

Les enjeux organisationnels concernent également le temps nécessaire aux professionnels de santé pour appréhender les nouvelles informations en cas d'extension d'utilisation des examens par ADNflc (temps de formation), pour délivrer une information juste et compréhensible à l'ensemble des femmes enceintes ou couples afin de recueillir leur consentement éclairé et pour délivrer un conseil génétique en adéquation avec l'état des connaissances, dans un contexte de ressources humaines limitées (100).

Une extension des anomalies dépistées par ADNflc nécessiterait la mise à disposition préalable de documents d'information à destination des professionnels de santé, des femmes enceintes et de formulaires de consentement adaptés.

Une augmentation du nombre d'anomalies chromosomiques dépistées devrait augmenter le nombre de prélèvements invasifs nécessaires à leur confirmation diagnostic. Selon les prévalences retrouvées sur DPNI en 2022 (données ABM), si tous les examens par ADNflc positifs en dehors de T21 conduisaient à un prélèvement invasif, cela entraînerait 650 à 700 actes de prélèvements supplémentaires par an par rapport à la T21 seule. Toutefois, compte-tenu des pratiques actuelles (forte proportion d'examens rendant des résultats pour des anomalies autres que T21), peu d'impacts organisationnels sont attendus.

6.4. Des enjeux éthiques

Ils reposent sur plusieurs principes et sont étroitement liés aux enjeux d'information et de communication qui entourent le consentement libre et éclairé de la femme enceinte :

Principe d'autonomie :

Ce principe regroupe d'une part les enjeux de communication et d'information sur l'interprétation des résultats de l'examen par ADNflc⁶ pour le repérage d'anomalies chromosomiques fœtales et d'autre part sur la possibilité d'une découverte incidente de caractéristiques génétiques fœtales⁷ ou maternelles.

Aux Pays-Bas et en Belgique par exemple, où le DPNI par examen basé sur l'ADNflc par séquençage pangénomique est proposé en première intention à toute femme enceinte, le rendu de résultats portant sur des anomalies incidentes (c'est-à-dire qui ne sont pas directement liés à l'indication pour laquelle le DPNI a été effectué), est possible sous certaines conditions et notamment si cela est « dans l'intérêt supérieur de la mère et de l'enfant » (79, 104, 105).

Concernant la communication, Perrot et al. (100) soulignent les disparités de contenu dans la communication, l'information et les structures d'offre de services médicaux dans le processus de dépistage. Les auteurs stipulent que la communication était tributaire du service à l'hôpital ou de la spécialité médicale (gynécologues-obstétriciens, sage-femmes) qui délivrait cette information dans le cadre d'un DPNI par examen basé sur l'ADNflc limité à la T21. Ces disparités pourraient s'accroître en cas d'extension des anomalies à repérer d'autant plus que le phénotype associé à certaines anomalies chromosomiques peut être difficile à prédire en période prénatale. Ainsi, la prise en compte des enjeux de communication et d'information devrait permettre la décision éclairée de la femme enceinte pour la poursuite des examens de diagnostic et de la grossesse en cas d'examen positif à l'une des anomalies

⁶ Pour rappel, la DGS a saisi l'ABM pour définir les modalités d'information des femmes et des professionnels, le processus de consentement et le formulaire de consentement éclairé

⁷ Le [décret n° 2023-1038 du 13 novembre 2023](#) relatif aux diagnostics anténataux complète les modalités d'information actuelles de la femme enceinte pour y ajouter celles relatives à la découverte de caractéristiques génétiques fœtales sans relation avec l'indication initiale de l'examen, ainsi qu'à leurs conséquences éventuelles.

repérées. Elle devrait en outre permettre d'assurer une homogénéisation des modalités de recueil du consentement des femmes enceintes.

Aux États-Unis, en Australie ou dans certains pays d'Europe où les examens par ADNfc sont entièrement à la charge de la femme enceinte, l'offre des examens prénataux est en constante augmentation et n'est pas toujours en lien avec la recherche d'une pathologie (recherche du sexe fœtal, par exemple). Le sociologue Léon Sann (2016) parle d'une *routinisation de l'offre* avec une sorte d'« impératif technologique » poussant à recourir à ces nouveautés et conduisant à une normalisation pas toujours bien informée ou comprise. Les attitudes en faveur du recours « consumériste » au DPNI peuvent aussi être favorisées par les médias, l'industrie et la société. Pour autant, les femmes enceintes ne choisissent pas toutes de recourir à un examen prénatal. Elles exercent aussi librement un *droit de ne pas savoir*.

Il convient de souligner également qu'un conseil génétique demeure un accompagnement dans la prise de décision des femmes enceintes et/ou du couple ; il n'est pas une instigation à l'action. Si une interruption médicale de grossesse suit un résultat positif dans la grande majorité des cas de découverte de trisomie, cela ne tient pas compte des cas de non-souhait d'examens. Par ailleurs, la société se doit de préserver le choix parental d'accueillir les enfants handicapés. Une société qui contraindrait ce droit et abolirait le soutien aux enfants handicapés attenterait à la liberté des personnes et au devoir de soigner les sujets vulnérables.

Principe de non-malveillance :

Ce principe est également à considérer dans la mesure où des examens peu performants pourraient conduire à tort à la réalisation d'examens invasifs. La performance des examens dépend de l'anomalie dépistée, mais également des caractéristiques de la patiente (niveau de risque, IMC ...), de la plateforme utilisée et des seuils de validité choisis, et de la maîtrise de la technique par les laboratoires pratiquant l'examen. L'information doit donc être adaptée à chaque situation.

L'anxiété des parents générée par des résultats positifs à l'examen de dépistage n'est pas à négliger, d'autant que cette anxiété peut perdurer même après un diagnostic rassurant (103, 106). Cette anxiété peut conduire à des interruptions volontaires de grossesses sans attendre un examen de confirmation (85) ou altérer, à plus long terme, le lien mère-enfant. Dès lors, s'assurer de la bonne compréhension par les femmes enceintes des avantages, risques et limites des examens de dépistage et de diagnostic est primordiale.

Dans certaines études, les femmes ont aussi exprimé le souhait de recevoir des résultats uniquement pour des anomalies « traitables » (pour le fœtus, le nouveau-né ou pour elle-même) ou qui auraient un impact substantiel sur le suivi de leur grossesse (102). Le praticien doit donc être en mesure de fournir tous ces éléments au moment du rendu.

Outre les informations sur la performance des examens, les praticiens doivent être en mesure d'expliquer objectivement aux femmes les suites possibles à donner à un résultat DPNI positif : prélèvement invasif, échographie rapprochée, suivi classique, etc., en fonction de l'anomalie retrouvée, du pronostic ou du phénotype attendu.

Principe de justice et d'équité :

Le principe d'équité est un principe transversal qui s'applique à l'ensemble des enjeux. Il s'applique aussi bien à la communication et à l'information compréhensible par les couples ou les femmes enceintes qu'aux enjeux de santé publique, économiques ou organisationnels. Une extension du repérage devrait assurer ce principe afin de garantir que l'accès au DPNI, le contenu et les modalités d'information, de communication et de consentement soient équitables pour toutes les femmes enceintes sur l'ensemble du territoire, sans disparités régionales y compris dans les DOM.

6.5. Conclusion sur les enjeux de l'extension des examens ADNflc

En prenant en compte les données de la littérature, l'état des pratiques en France et à l'étranger et les discussions avec le groupe de travail, la HAS formule le constat suivant :

- Le dépistage répond à un objectif populationnel, de santé publique, contrairement au diagnostic qui consiste en une approche individuelle ;
- Il existe actuellement une iniquité de traitement en termes d'accès au dépistage, de coût à la charge de la femme enceinte et d'informations délivrées en fonction de son parcours de soins ;
- Une extension des anomalies dépistées par examens basés sur l'ADNflc et des indications des examens basés sur l'ADNflc ouvrirait la voie à une homogénéisation des pratiques et à un remboursement de l'examen ;
- L'utilisation de méthode de séquençage pangénomique permet de détecter plusieurs anomalies chromosomiques sans surcoût de réactif ni délai supplémentaire ;
- La prise en charge précoce de pathologies dépistées en prénatal, comme la T16, pourraient limiter la morbidité en mettant en place une surveillance adaptée ;
- Une extension des anomalies repérées impliquerait un temps supplémentaire nécessaire à la mise à disposition de documents d'informations, à la formation des professionnels de santé, à la délivrance de l'information aux femmes enceintes en vue de recueillir leur consentement éclairé sur l'examen de dépistage et la poursuite éventuelle des examens de diagnostic ;
- Le respect des principes d'autonomie, de non-malveillance, de justice et d'équité, fortement liés aux aspects de communication et d'information des femmes enceintes, doit sous-tendre les recommandations qui seront formulées par la HAS. Une équité d'accès aux examens par ADNflc sans disparités individuelles ou territoriales devra être assurée en cas d'extension du repérage des anomalies chromosomiques.

Avis du GT :

Les membres du GT sont d'accord avec ces conclusions. Ils ont apporté les compléments suivants :

- Des recommandations de la HAS dans le sens d'une extension des anomalies repérées permettraient la mise à disposition d'informations claires et de formations adéquates et éviteraient le repérage d'anomalies non pertinentes ;
- Si des coûts supplémentaires pour le système de santé étaient envisageables, il serait préférable d'élargir la population des femmes pouvant bénéficier du DPNI, en particulier aux femmes à haut risque de trisomie 13 ou 18, que d'élargir le DPNI aux microremaniements (qui nécessitent une plus grande profondeur de séquençage et donc des coûts plus élevés) ;
- Les membres ont aussi pointé les conséquences possibles d'un résultat de DPNI positif avec une incertitude sur les conséquences fœtales (moindre investissement de la grossesse, altération du lien mère-enfant à la naissance...). Le « droit de ne pas savoir » a également été évoqué.

7. Discussion

En France, le suivi classique de la grossesse prévoit, lors de la consultation médicale du premier trimestre, la possibilité d'effectuer un dépistage de la trisomie 21 à partir d'un examen combinant plusieurs facteurs (marqueurs sériques maternels (MSM), âge maternel, et mesure échographique de la clarté nucale principalement). Depuis 2018, lorsque le risque retrouvé par le dépistage combiné est compris entre 1/1000 et 1/51, un dépistage prénatal non invasif (DPNI) par examen basé sur l'ADN libre circulant est proposé. Dans ce cadre, ou en cas de grossesses multiples, d'antécédent de grossesse avec T21, ou pour des parents porteurs d'une translocation robertsonienne impliquant un chromosome 21 (conditions fixées par l'arrêté du 14 décembre 2018), le coût de l'examen est entièrement pris en charge par l'Assurance Maladie. Les prélèvements invasifs (amniocentèse ou choriocentèse) réalisés en vue d'un diagnostic (par caryotype notamment) ne sont alors réalisés que si l'examen combiné du premier trimestre montre un risque supérieur ou égal à 1/50 ou si le résultat de l'examen ADNflc est positif pour la T21.

La HAS a été saisie pour évaluer **l'intérêt et l'impact du repérage d'autres anomalies chromosomiques par les examens basés sur l'ADN libre circulant dans le sang maternel réalisés dans le cadre du dépistage de la T21.**

En prenant en compte les données de la littérature sur la fréquence et les caractéristiques cliniques des différentes anomalies chromosomiques, les performances des examens par ADNflc, l'état des pratiques en France et à l'étranger et les discussions avec le groupe de travail, les principales conclusions sont les suivantes :

Évolution du dépistage par examens basés sur l'ADNflc en France depuis 2018

En France, près de 130 000 examens par ADNflc ont été réalisés en 2022. En cas de résultat positif (1,36%), un prélèvement invasif en vue d'un diagnostic (par caryotype, FISH ou ACPA) peut être réalisé (70% à 80% des examens positifs) ou une échographie rapprochée, à 18 semaines d'aménorrhée (SA), peut aussi être proposée en fonction de l'anomalie suspectée. Le taux de dépistage par DPNI s'élève à 1,36% (61% des résultats positifs le sont pour la T21) avec une légère augmentation depuis 2019 (1,19%) liée à la montée en charge du repérage des autres trisomies que la T21. Compte-tenu de la fréquence faible des TAR et anomalies segmentaires (en population générale et sur DPNI, le nombre de prélèvements invasifs supplémentaire induit par ce dépistage est potentiellement faible et ne devrait par conséquent pas générer d'augmentation significative du risque iatrogène de fausses couches.

En outre, si les DPNI positifs ne représentent que 8,6% des indications de caryotype, le taux de « dépistage positif d'aneuploïdie sur ADNflc », d'une anomalie chromosomique fœtale déséquilibrée est de 76,5% en 2022. En comparaison, 23,3% des signes d'appel échographiques (hors $CN \geq 3,5MM$) et 16,1% des marqueurs sériques seuls avec risque $>1/50$ aboutissent à l'identification d'une anomalie chromosomique déséquilibrée, démontrant la bonne valeur prédictive du dépistage par ADNflc par rapport aux autres indications de caryotype.

Les différents types d'anomalies chromosomiques

Le périmètre de l'évaluation a pris en compte les anomalies chromosomiques susceptibles d'être identifiées par l'examen basé sur l'ADNflc actuellement disponibles en France et identifiables par caryotype (soit d'une taille minimale de 5-7 Mb), compatibles avec une grossesse évolutive (les monosomies et polyploïdies sont donc exclues) et entraîner des conséquences fœtales ou obstétricales d'une particulière gravité.

Trois types d'anomalies ont été retenues dans le cadre de la présente évaluation :

- Les anomalies chromosomiques à risque de conséquences cliniques fœtales graves : il s'agit des **trisomies 2, 8, 13, 14, 15, 18 et 22** ;
- Les anomalies chromosomiques à risque de conséquences obstétricales graves : au vu des données actuellement disponibles, seule la **trisomie 16** a pour le moment été retenue compte-tenu du retentissement placentaire important ;
- Les **anomalies segmentaires non cryptiques déséquilibrées**.

Les trisomies 1, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 17, 19 et 20 n'ont pas été retenues compte-tenu de leur faible fréquence en population générale et sur DPNI, du faible taux de confirmation diagnostique, du risque faible de mosaïque fœtale et/ou du faible risque de retentissement fœtal ou placentaire.

Exceptées pour les trisomies 13,16 et 18, les données publiées sur les anomalies chromosomiques autosomiques sont rares, notamment du fait de leur plus faible fréquence en population générale et sur DPNI. Les études sont très hétérogènes entre elles. Ceci est notamment lié à l'année de l'étude, aux définitions très diverses des populations à risque et à l'inclusion de femmes sans risque augmenté d'aneuploïdies, aux taux variables de suivi des femmes en vue d'une confirmation diagnostique, des seuils choisis pour les anomalies segmentaires et aux techniques employées (plateforme utilisée, type et profondeur de séquençage).

Les trisomies « communes » 13 et 18

Les trisomies 13 et 18 sont les plus fréquentes après la trisomie 21. Le retentissement fœtal est très important puisque 95% aboutissent à un décès *in utero*. Pour les enfants nés vivants, les conséquences sont très lourdes conduisant dans 90% à un décès la première année. En fonction du mosaïcisme, certains peuvent toutefois atteindre l'âge adulte.

L'examen combiné du premier trimestre destiné au dépistage de la T21 semble aussi performant pour détecter la T13 et la T18 (avec toutefois des seuils de marqueurs sériques différents).

En 2022, respectivement 159 et 305 examens basés sur l'ADNfnc se sont révélés positifs pour T13 et T18, soit 0,1 et 0,2 % des examens par ADNfnc réalisés (contre 0,8% pour la T21).

En population à risque augmenté d'aneuploïdies (définition variable entre les études), quel que soit l'âge gestationnel, le taux de faux positif est inférieur à 0,50% et la VPP est supérieure à 80% pour les T13 et T18.

Une trentaine de pays européens, ainsi que les États-Unis, le Canada, l'Australie et la Corée du Sud proposent le dépistage des trisomies 13, 18 et 21 par examen basé sur l'ADNfnc, avec parfois la possibilité d'y associer la recherche de dysgonosomies ou certaines microdélétions pour les populations à risque. En France, depuis 2022, la quasi-totalité des examens par ADNfnc recherchent également la T13 et la T18 en plus de la T21, généralement sans surcoût pour la femme enceinte, bien que hors nomenclature.

Les trisomies autosomiques rares (2, 8, 9, 14, 15, 16 et 22)

Elles sont généralement létales *in utero* lorsqu'elles sont homogènes. Quand la mosaïque est fœtale, les manifestations cliniques et leur sévérité peuvent être très variées en fonction du chromosome impliqué, du taux de mosaïcisme et du type de cellules touchées. L'intérêt du repérage des mosaïques placentaires concerne surtout la trisomie 16 qui augmente le risque de retard de croissance *in utero* (RCIU), d'accouchement prématuré ou de prééclampsie.

Le repérage des trisomies autosomiques rares (TAR) est également complexe avec des marqueurs sériques peu spécifiques et des signes d'appel échographiques (SAE) très variables. En cas de suspicion de TAR à l'échographie du premier trimestre, la situation n'entre pas dans le cadre d'un DPNI

puisqu'un examen diagnostique sera proposé d'emblée. Toutefois, les SAE sont le plus souvent repérés à l'échographie morphologique du second trimestre. Le DPNI trouverait ici son intérêt pour obtenir un diagnostic plus précoce et limiter l'impact psychologique d'une IMG tardive. Le RCIU peut être un signe de T16 mais il est le plus souvent remarqué au 3ème trimestre de grossesse alors qu'une adaptation du suivi de grossesse pourrait limiter les risques de conséquences graves.

Parmi les 129 804 ADNflc examinés en 2022, 106 (0,08 %, soit 6% des 1 767 examens positifs) résultats ont indiqué une suspicion d'aneuploïdie rare.

Les VPP des examens par ADNflc pour les TAR sont très variables d'une étude à l'autre, varient de 0 à 57% (majoritairement < 20 %) et les VPP les plus élevées sont observées sur de très faibles effectifs ou des suivis incomplets des femmes enceintes (manque d'examens de confirmation diagnostique).

À l'étranger, la Belgique permet le rendu de résultats incidents pour les TAR et aux États-Unis, si la recherche de TAR est possible, les sociétés savantes ne la recommandent pas du fait de données de performances limitées. En France, dans 55% des DPNI réalisés pour risque augmenté de T21, d'autres anomalies sont aussi recherchées (TAR, anomalies segmentaires) avec des coûts variables selon les laboratoires et le parcours de soins.

Les anomalies segmentaires non cryptiques

L'expression phénotypique des anomalies segmentaires non cryptiques est variable et dépendant de facteurs tels que le chromosome impliqué, les points de cassure et le mosaïcisme. Le caractère *de novo* et déséquilibré d'une anomalie segmentaire ainsi que des bases de données permettent toutefois de se prononcer sur le pronostic dans la majorité des cas.

Comme pour les TAR, leur repérage par échographie (y compris au deuxième trimestre de grossesse) ou marqueurs sériques est difficile.

Leur fréquence sur DPNI est également équivalente à celle des TAR (115 résultats positifs en 2022).

La VPP des examens basés sur l'ADNflc varie de 3 à 74,2% pour les anomalies segmentaires, principalement en fonction du seuil de taille choisi et du taux de suivi des femmes enceintes.

À l'étranger, les Pays-Bas et la Belgique rendent les résultats de certaines anomalies segmentaires découvertes fortuitement. En France, certains laboratoires proposent la recherche d'anomalies de plus de 7Mb et l'ACLF recommande de rapporter les anomalies de structures uniquement s'il s'agit d'un remaniement compatible avec une anomalie de structure cytogénétique classique (dérivé de translocation, recombinant d'inversion, ...)

Préférence des femmes pour le recours aux examens par ADNflc

En France, les femmes ont de plus en plus recours aux examens par ADNflc pour le repérage d'anomalies chromosomiques autres que la T21, traduisant une bonne inclusion de l'offre de cet examen dans le parcours de soins mais également leur souhait d'avoir un maximum d'informations sur la santé de leur fœtus (avec une augmentation des examens par ADNflc effectués pour convenance personnelle). Ce souhait doit être mis en balance avec l'anxiété générée par un examen par ADNflc positif, qui peut persister même après un diagnostic normal, et les risques induits par les examens diagnostiques proposés à la suite d'un dépistage positif. Le caractère traitable d'une pathologie (ayant un impact sur le fœtus, le nourrisson ou la mère) représente aussi un élément important pour les femmes pour recourir aux examens par ADNflc.

Les enjeux du repérage d'autres anomalies chromosomiques

L'extension du repérage des anomalies chromosomiques en dehors de la trisomie 21 soulèvent plusieurs enjeux :

- Des enjeux de santé publique : il s'agit de renforcer l'efficacité du dépistage prénatal des anomalies chromosomiques en augmentant le moins possible le nombre de prélèvements invasifs pour limiter le risque de pertes fœtale iatrogènes. Un programme de dépistage clairement explicité et inclusif pour toutes les anomalies dépistables permettra une harmonisation des pratiques, du parcours de soins proposé aux femmes enceintes et la délivrance d'informations fiables et homogènes ;
- Des enjeux économiques : une extension des anomalies dépistées devrait engager des coûts limités pour la société par l'utilisation très majoritaire en France de méthodes de séquençage pangénomique (pas de surcoût de réactif) tout en permettant une équité de traitement dans l'accès au dépistage pour toutes les femmes (pas de surcoût à la charge de certaines femmes enceintes). La prise en charge précoce de pathologies dépistées en prénatal, comme la T16, pourraient en outre limiter la morbidité en mettant en place une surveillance adaptée ;
- Des enjeux organisationnels qui reposent principalement sur le temps nécessaire à la délivrance d'une information juste et compréhensible par les femmes enceintes en vue du recueil de leur consentement éclairé ;
- Et des enjeux éthiques qui sous-tendent tous les autres et sont basés sur les principes de respect de l'autonomie, de non-malveillance, de justice et l'équité et sont très fortement liés aux enjeux d'information et de communication. Une information documentée, objective, comprise par la femme enceinte et délivrée en dehors d'une situation d'urgence (dépistage combiné du premier trimestre avec risque augmenté par exemple) est primordiale pour permettre une décision éclairée. Elle nécessite la mise à disposition de documents d'informations régulièrement mis à jour (au vu des dernières données disponibles sur les conséquences des anomalies, les évolutions de la technologie et la performance des examens) et une formation adéquate des prescripteurs. La bonne compréhension des couples à l'égard de l'examen serait à évaluer. Le *droit de ne pas savoir* doit aussi être respectée. La stratégie de dépistage devrait s'établir dans un principe d'équité d'accès à l'offre de dépistage, sans disparités individuelles ou territoriales.

Avis du GT :

Les anomalies chromosomiques éligibles

- Le DPNI trouve un intérêt pour les anomalies chromosomiques de mauvais pronostic et qui ne sont pas décelables par échographie ou décelables tardivement au cours de la grossesse. Une place particulière est à accorder aux anomalies avec retentissement placentaire, comme la trisomie 16, dont le repérage précoce pourrait modifier la prise en charge de la grossesse ;
- Le repérage des microremaniements semble trop prématuré en l'absence d'études de bonne qualité ;
- Le repérage de certaines anomalies des chromosomes sexuels a été discuté, sans faire consensus, mettant en avant la nécessité d'une réflexion ultérieure spécifique ;

Les indications des examens par ADNf1c

- Les membres du GT ont plaidé en faveur d'une extension de l'indication des examens par ADNf1c aux femmes avec risque augmenté de T13/18 (parent porteur d'une translocation robertsonienne impliquant le chromosome 13 ou MSM évocateurs d'une T18) pour permettre une meilleure équité d'accès aux soins. En effet, en dehors des indications mentionnées dans

l'arrêté du 14 décembre 2018, le coût du DPNI à la charge de la femme enceinte est variable en fonction du parcours de soins. Une réflexion devrait aussi être engagée sur le remboursement de l'ACPA comme examen à visée diagnostique autre que le caryotype.

Les enjeux éthiques et communicationnels

- Outre les coûts restant à la charge de la femme enceinte, les experts ont souligné les très fortes inégalités en termes de recours au DPNI, d'utilisation des MSM, de délivrance de l'information (au moment du consentement et du rendu du résultat) ;
- Ils ont insisté sur la nécessité de formation des professionnels de santé et d'un temps dédié à la délivrance de l'information. Le parcours de l'information doit être mieux tracé pour éviter l'errance et adapter l'information au fur et à mesure du parcours de soins.

Les découvertes incidentes

- Certains résultats d'exams par ADNflc peuvent être évocateurs de pathologies maternelles comme des processus tumoraux. Si les exams par ADNflc n'ont pas vocation à les dépister, la découverte fortuite de ce type d'anomalies et les conséquences à long terme chez les enfants dont la mère a eu un cancer traité durant la grossesse devraient faire l'objet de travaux.

8. Recommandations

Considérant les éléments suivants qui plaident pour l'extension du repérage d'autres anomalies chromosomiques par les examens par ADNflc réalisés dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 :

- Le risque de conséquences fœtales graves pour les enfants nés avec une trisomie partielle ou en mosaïque des chromosomes 2, 8, 9, 13, 14, 15, 18 et 22 ;
- Le cas particulier de la trisomie 16 placentaire qui revêt un enjeu particulier d'information des professionnels de santé compte-tenu de sa fréquence relativement élevée et des conséquences importantes pour la mère, l'enfant et l'organisation de la fin de grossesse.
- Le mauvais pronostic associé aux anomalies segmentaires non cryptiques déséquilibrées avec un caractère *de novo* ;
- Les difficultés actuelles de repérage de ces anomalies par l'examen combiné du premier trimestre, les marqueurs sériques maternels ou des signes d'appel échographiques au premier trimestre de grossesse compte-tenu de la diversité des atteintes possibles ;
- La faible augmentation attendue du taux de prélèvements invasifs en vue de l'établissement d'un diagnostic et le faible risque de pertes fœtales induites ;
- La reconnaissance de la pratique de cette technique depuis plusieurs années permettant une meilleure maîtrise soulignée par les experts du GT et une diminution du taux d'échecs ;
- L'absence de coût supplémentaire pour le dépistage d'autres anomalies chromosomiques du fait de l'utilisation très majoritaire de méthodes de séquençage pangénomique ;
- Les iniquités actuelles d'accès aux examens de dépistage et de coût à la charge de la femme enceinte ;

Tout en prenant en compte les limites liées :

- Aux incertitudes sur les conséquences cliniques associées à certaines TAR très dépendantes du chromosome impliqué, de la région concernée, de sa taille et du mosaïcisme ;
- Aux rares données disponibles pour les trisomies 1, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 17, 19 et 20 qui montrent actuellement une faible fréquence en population générale et sur DPNI, un faible taux de confirmation diagnostique, et une forte probabilité d'être confinées au placenta (et donc une faible probabilité d'être présente chez le fœtus) ;
- Au manque d'études de bonne qualité méthodologique et d'effectif suffisant actuellement disponibles dans la littérature pour évaluer la performance des examens pour les anomalies chromosomiques rares ;
- À l'hétérogénéité des études en termes de technologie employée, méthode de séquençage, caractéristiques des patientes incluses et définitions des populations à risque augmenté d'anomalies chromosomiques ;
- À la disponibilité en France d'un seul test ADNflc validé pour le repérage des TAR et des anomalies segmentaires non cryptiques ;

La HAS recommande :

- **De proposer aux femmes répondant aux conditions de l'arrêté du 14 décembre 2018, la recherche d'anomalies chromosomiques compatibles avec une grossesse évolutive et susceptibles d'entraîner des conséquences fœtales ou obstétricales d'une particulière gravité.** En l'état actuel des connaissances et au regard des prévalences de l'atteinte fœtale et des conséquences connues d'une atteinte placentaire, les anomalies répondant à ces critères

sont les trisomies 2, 8, 9, 13, 14, 15, 16, 18, 21 et 22 et les anomalies segmentaires non cryptiques.

- **D'étendre les indications des examens par ADNflc aux situations suivantes :**
 - en cas d'antécédent de grossesse avec aneuploïdie,
 - si un des parents est porteur d'une translocation robertsonienne impliquant un chromosome 13,
 - en cas de profil de marqueurs sériques maternels du premier trimestre évocateurs de trisomie 13 ou 18. Cette recommandation implique qu'une probabilité de T13 ou de T18 soit indiquée par les laboratoires à l'issue de l'examen combiné du premier trimestre ;
- Qu'une **information compréhensible par les femmes enceintes⁸ soit mise en place pour leur permettre une décision éclairée quant à la réalisation des examens de dépistage et de diagnostic** ;
- Qu'une formation des prescripteurs soit prévue afin de garantir la qualité de l'information délivrée et l'autonomie des femmes dans la prise de décision, notamment dans le contexte d'augmentation du nombre d'anomalies dépistées ;
- Qu'un **temps dédié à l'information sur le dépistage** soit prévu dans le parcours de soins de la femme enceinte, en amont de la prescription de l'examen, avec une juste rémunération des praticiens. Les modalités d'informations des femmes enceintes seront définies par l'ABM. Cela implique une adéquation des moyens humains et financiers dédiés à la mise en œuvre et au suivi de l'extension du dépistage des anomalies chromosomiques.

Avant la mise en œuvre de ces recommandations, il conviendra de s'assurer, notamment via les données récoltées pour les bilans annuels de l'Agence de la biomédecine de la faisabilité du suivi :

- De l'impact de l'extension des indications des examens par ADNflc et des anomalies chromosomiques sur le nombre de prélèvements invasifs en vue de l'établissement d'un diagnostic ;
- De la conformité des taux d'anomalies chromosomiques repérées à celui attendu ;
- De la stabilité ou l'amélioration du taux d'anomalies diagnostiquées à la suite d'un résultat positif à l'examen par ADNflc les années qui suivront la mise en œuvre de la recommandation.

La HAS encourage la mise en œuvre et la publication d'études de bonne qualité, avec des données récentes et dans une population comparable à la population ciblée en France pour les examens ADNflc, pour évaluer le taux de détection et la performance des examens par ADNflc pour les différentes anomalies chromosomiques recherchées.

La liste des TAR dont le repérage est recommandé devra être revue en fonction des données qui seront rendues disponibles sur les conséquences des différentes anomalies chromosomiques et sur la performance des examens par ADNflc.

Les modalités de consentement seront définies par l'Agence de la biomédecine qui a été saisie en parallèle par la DGS pour définir les modalités d'information des femmes et des professionnels, le

⁸ La femme est au centre du dispositif et prend toutes les décisions relatives à sa grossesse. Son autonomie doit être respectée. Il est toutefois recommandé d'impliquer le plus souvent possible le couple, en respectant le souhait de la femme.

[\(Arrêté du 14 décembre 2018 modifiant l'arrêté du 23 juin 2009 - JORF n° 0294 du 20/12/2018\)](#)

processus et le formulaire de consentement éclairé. Les incertitudes liées aux résultats des examens ADNfc devront y être intégrées.

La HAS précise que :

- La question du repérage prénatal de certaines dysgonosomies, ayant un retentissement plus tardif (jeune enfance, adolescence, voire âge adulte) devrait être posée dans des travaux futurs, de même que celle portant sur certains microremaniements, si la technologie évolue et que des données de bonne qualité sont rendues disponibles ;
- Dans le cadre de l'analyse par séquençage du génome complet, l'identification par les examens par ADNfc de pathologies maternelles, comme la présence d'un processus tumoral maternel ou une prééclampsie, étant possible et la conduite à tenir n'étant pas codifiée à ce jour, une réflexion devrait être menée.

Table des annexes

Annexe 1. Saisine	69
Annexe 2. Les différents tests basés sur l'ADNflc sur le marché	71
Annexe 3. Stratégie de recherche documentaire	72
Annexe 4. PICOT pour l'évaluation des performances des examens de l'ADNflc	77
Annexe 5. : Modalités de repérage des anomalies chromosomiques à l'international	78
Annexe 6. Études ayant évalué individuellement une trisomie autosomique rare, avec au moins 5 cas positifs après DPNI	83
Annexe 7. Études avec un minimum de 5 examens par ADNflc positifs ayant rapportés des résultats de performance par TAR	85
Annexe 8. Répartitions des études selon le seuil de détection des anomalies segmentaires (n=19 études)	90

Table des figures

Figure 1 : le dépistage de la trisomie 21 en France	14
Figure 2 : Logigramme de sélection des méta-analyses	25
Figure 3 : Logigramme de sélection des études individuelles évaluant les performances des examens ADNflc pour les trisomies autosomiques rares	38
Figure 4 : Logigramme de sélection des études portant sur l'évaluation des performances des anomalies segmentaires d'au moins 7Mb	44

Table des tableaux

Tableau 1 : Anomalies du dépistage combiné des fœtus porteurs de T13, 18 ou 21 au 1er trimestre	24
Tableau 2 : Caractéristiques des méta-analyses évaluant la performance des examens par ADNflc réalisés au premier trimestre de grossesse	27
Tableau 3 : Résumé des résultats de performances pour T13 et T18 issus de deux méta-analyses	31
Tableau 4 : Résumé des VPP issues des études individuelles pour chacune des trisomies autosomiques rares évaluées	40
Tableau 5 : Études évaluant les performances des examens par ADNflc pour des anomalies segmentaires $\geq 7\text{Mb}$	46
Tableau 6 : résultats des performances des examens par ADNflc pour les anomalies segmentaires $\geq 7\text{Mb}$	47

Annexe 1. Saisine



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

La ministre

Paris le 6.12.2018

Cab/AB/GE/IT/D18-027358

Madame la Présidente,

Comme l'année précédente, au terme du processus de concertations entre les directions du ministère des solidarités et de la santé, l'UNCAM et vos services, je souhaite vous indiquer les demandes prioritaires pour le programme de travail de la Haute Autorité de santé pour l'année 2019. Cette année encore ces priorités s'inscrivent dans la stratégie nationale de santé et résultent d'une nécessaire amélioration des parcours de soins, de leur efficacité et de la pertinence des soins prodigués. C'est l'objectif de la stratégie de transformation du système de santé à laquelle vous avez contribué et du plan « Ma Santé 2022 » que j'ai annoncé. Le volet « qualité et pertinence » de ce plan et les mesures qui ont été annoncées, doivent être mis en œuvre très rapidement et de façon visible.

Pour appuyer le renforcement de la pertinence des soins, des travaux portant sur les indications chirurgicales, notamment dans le cadre de la chirurgie de l'obésité sont prioritaires. Des recommandations portant sur la prise en charge du glaucome et l'incontinence urinaire sont également nécessaires dès 2019. La pertinence passe également par le bon usage de certains médicaments avec en infectiologie les antibiotiques dans les infections respiratoires hautes et dans les infections cutanées, en cancérologie l'utilisation des facteurs de croissance de la lignée blanche (G-CSF) et dans les maladies cardio-vasculaires la place des antiagrégants plaquettaires. Vos travaux sont ainsi des éléments clés pour faire avancer la pertinence des soins dans toutes ses dimensions.

Je souhaite que votre Haute Autorité contribue au renforcement de la sécurité des soins par ses recommandations et référentiels, sécurité qui est une priorité aussi bien pour les professionnels que pour les patients. Un nouveau référentiel sur le renforcement de la qualité et de la sécurité de la régulation au sein des SAMU Centres 15 est nécessaire. Dans la même optique des recommandations sur le bon usage de la naloxone en ville s'imposent afin de prévenir au mieux le risque de décès par surdosage d'opioïdes.

Madame Dominique LE GULUDEC
Présidente du Collège de la HAS
5 Avenue du Stade de France
93210 Saint-Denis

Les actions en faveur des plus fragiles constituent également une de mes priorités. Ainsi, en ce qui concerne les plus âgés, dans un contexte de plus grande dépendance des résidents en EHPAD, l'actualisation des recommandations sur la qualité de vie dans ces établissements me paraît plus que jamais d'actualité afin de favoriser une évolution des pratiques professionnelles. Par ailleurs, s'agissant des plus jeunes, il me semble important, dans le cadre de la stratégie nationale de protection de l'enfance 2018-2022 en cours d'élaboration, d'appuyer la définition d'un cadre de référence national d'évaluation des besoins de santé et de soins des enfants accompagnés en protection de l'enfance afin d'améliorer la fluidité et la coordination de leur parcours en santé.

Dans le cadre de la feuille de route santé sexuelle 2018-2020, il est également essentiel d'élaborer à l'intention des professionnels de premier recours (médecin, sage-femme) des outils pratiques pour améliorer la lutte contre les infections sexuellement transmissibles, d'une fiche mémo pour la consultation longue IST/contraception pour les jeunes filles entre 15 et 18 ans.

Dans ce même cadre, un travail sur les conditions de réalisation de l'accompagnement à la notification formalisée aux partenaires (NFP) doit permettre de favoriser la prévention qui est un axe central de la lutte contre les infections sexuellement transmissibles.

Dans la continuité de vos travaux sur la stratégie de dépistage de la trisomie 21, je souhaite que vous puissiez évaluer l'intérêt et l'impact du repérage d'autres aneuploïdies par les tests ADN libre circulant dans le sang maternel.

La HAS mettra également en place un partenariat avec le Conseil national du sida et des hépatites virales (CNSHV) et l'ANRS pour l'actualisation des recommandations pour le dépistage et la prise en charge des patients atteints de VIH ou d'hépatites.

Enfin, je souhaite que certains travaux déjà engagés par votre Haute Autorité sur la vaccination, la lutte contre le tabac ou les expositions environnementales soient poursuivis et actualisés pour éclairer au mieux les problématiques de santé publique. Pour renforcer la lutte contre le tabac, de nouvelles professions ont été autorisées à prescrire les traitements de substitution nicotinique ; des fiches mémos de bonnes pratiques sont donc indispensables pour les appuyer dans l'accompagnement à l'arrêt du tabac.

Je vous remercie de l'attention que vous voudrez bien porter à la présente lettre et vous prie d'agréer, Madame la Présidente, l'expression de ma considération distinguée.



Agnès BUZYN

Annexe 2. Les différents tests basés sur l'ADNflc sur le marché

Pour être utilisés en Europe, les tests ADNflc doivent être marqués CE conformément aux exigences réglementaires de la directive 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*⁹. La liste des tests ADNflc disponibles sur le marché français en 2023 qui peuvent être utilisés dans le cadre du dépistage prénatal de la T21 est présentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau : Description des tests ADNflc utilisés en France

Réactif	Fabricant	Technique de séquençage	Anomalies pouvant être recherchées (en fonction des réglementations en vigueur dans chaque pays)
VeriSeq NIPT v2 (107)	Illumina	Pangénomique : SNG	<ul style="list-style-type: none"> - Aneuploïdies au niveau des chromosomes 21,18,13, X et Y, - Trisomies autosomiques rares - Duplications/délétions partielles de ≥7Mb
IONA Nx (108)	Yourgene	Pangénomique : SNG	<ul style="list-style-type: none"> - T21, T18, T13 - Syndrome de DiGeorge (délétion 22q11.2) - Syndrome de délétion 1p36 - Syndrome de Prader-Willi (délétion paternelle 15q11.2-q13) - Syndrome d'Angelman (délétion maternelle 15q11.2-q13) - Syndrome du Cri-du-Chat (délétion 5p15) - Syndrome de Wolf-Hirschhorn (délétion 4p16)
Vanadis (109)	Revvity Omics	Ciblé : Amplification ADN par rotation circulaire + détection par fluorescence	<ul style="list-style-type: none"> - T21, T18, T13
Panorama NIPT (110)	Natera	Ciblé : Single Nucléotide polymorphism SNP	<ul style="list-style-type: none"> - Aneuploïdies au niveau des chromosomes 21,18,13, X et Y - Syndrome de délétion 22q11.2 * - Syndrome de délétion 1p36 * - Syndrome de Prader-Willi (délétion paternelle 15q11.2-q13) * - Syndrome d'Angelman (délétion maternelle 15q11.2-q13) * - Syndrome du Cri-du-Chat (délétion 5p15) * - Triploïdie
Harmony	Roche	Ciblé : Microarray	Aneuploïdies au niveau des chromosomes 21,18,13, X et Y

SNG= séquençage nouvelle génération ; NR= non renseigné ; *Ce test a été validé uniquement pour les délétions de la région complète du syndrome de Prader-Willi/syndrome d'Angelman (PWS/AS) et pourrait ne pas être en mesure de détecter des délétions plus petites. Il n'a pas été validé pour d'autres mécanismes moléculaires susceptibles de causer le syndrome de Prader-Willi/syndrome d'Angelman, tels que la disomie uniparentale (UPD) ou la méthylation (110).

⁹ Ce marquage CE peut concerner le diagnostic *in vitro* et/ou le logiciel du dispositif médical pour l'interprétation des données de séquençage.

Annexe 3. Stratégie de recherche documentaire

Bases de données bibliographiques

La recherche initiale a porté sur la période de janvier 2000 à octobre 2023. Une veille a ensuite été réalisée jusqu'à fin août 2024

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau 1 décrit les étapes de la recherche initiale dans les bases de données Medline et Embase.

Tableau 1 : Stratégie de recherche dans les bases de données Medline et Embase (Proquest) :

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
Trisomies 2, 8, 9, 12,13,14,15,16,18,22 et trisomies partielles et dépistage non invasif			
Recommandations		Pas de limite – 10/2023	13
Etape 1	MESH.EXACT("Trisomy") OR MESH.EXACT("Trisomy 13 Syndrome") OR MESH.EXACT("Trisomy 18 Syndrome") OR MESH.EXACT("22q11 Deletion Syndrome") OR MESH.EXACT("DiGeorge Syndrome") OR MESH.EXACT("Translocation, Genetic") OR EMB.EXACT("trisomy 16") OR EMB.EXACT("trisomy 18") OR EMB.EXACT("trisomy 12") OR EMB.EXACT("trisomy 7") OR EMB.EXACT("trisomy 13") OR EMB.EXACT("trisomy 8") OR EMB.EXACT("trisomy") OR EMB.EXACT(EXPLODE("partial trisomy")) OR EMB.EXACT("DiGeorge syndrome") OR EMB.EXACT("chromosome deletion 22q11") OR EMB.EXACT(EXPLODE("chromosome translocation")) OR TI(trisom*) OR TI,AB(trisomy NEAR/2 13 OR Patau* NEAR/2 syndrome OR chromosome PRE/1 13 NEAR/2 duplication*) OR TI,AB(trisomy NEAR/2 18 OR Edwards NEAR/1 syndrome) OR TI,AB(DiGeorge OR velocardiofacial PRE/1 syndrome OR velo PRE/1 cardio PRE/1 facial PRE/1 syndrome OR "Sedlackova syndrome" OR Shprintzen NEAR/2 syndrome OR "22q11.2") OR TI,AB(trisomy NEAR/2 chromosome PRE/1 22) OR TI,AB(trisomy NEAR/2 chromosome PRE/1 2) OR TI,AB(trisomy NEAR/2 chromosome PRE/1 8) OR TI,AB(trisomy NEAR/2 chromosome PRE/1 9) OR TI,AB(trisomy NEAR/2 chromosome PRE/1 12) OR TI,AB(trisomy NEAR/2 chromosome PRE/1 14) OR TI,AB(trisomy NEAR/2 chromosome PRE/1 15) OR TI,AB(trisomy NEAR/2 chromosome PRE/1 16) OR TI,AB(partial NEAR/2 trisom* OR mosaic NEAR/2 trisom* OR trisom* NEAR/2 mosaicism*) OR TI,AB(unbalanced NEAR/3 translocation*)		
ET			
Etape 2	MESH.EXACT("Noninvasive Prenatal Testing") OR EMB.EXACT("noninvasive prenatal testing") OR MESH.EXACT("Cell-Free Nucleic Acids") OR EMB.EXACT("circulating free DNA") OR TI,AB(cell PRE/1 free PRE/1 DNA OR cell PRE/1 free PRE/ circulating PRE/1 DNA OR cell PRE/1 free PRE/ fetal PRE/1 DNA OR cell PRE/1 free PRE/ foetal PRE/1 DNA OR cell PRE/1 free PRE/ nucleic PRE/1 DNA OR cfDNA OR cffDNA OR cirDNA) OR TI,AB(NIPT)		

ET			
Etape 3	TI(consensus) OR TI(guideline[*1]) OR TI(position PRE/0 paper) OR TI(recommendation[*1]) OR TI(statement[*1]) OR MESH.EXACT(health planning guidelines) OR EMB.EXACT(consensus development) OR EMB.EXACT(Practice Guideline) OR DTYPE(consensus development conference) OR DTYPE(consensus development conference, NIH) OR DTYPE(guideline) OR DTYPE(practice guideline)		
Politiques de dépistage non invasif des trisomies 2, 8, 9, 12,13,14,15,16,18,22 et trisomies partielles			
Tout type d'étude		Pas de limite – 10/2023	72
Etape 1 ET Etape 2			
Et			
Etape4	EMB.EXACT("health care policy") OR EMB.EXACT.EXPLODE("program evaluation") OR EMB.EXACT("health impact assessment") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Program Evaluation") OR MESH.EXACT("Health Policy") OR MESH.EXACT("Health Plan Implementation") OR EMB.EXACT("health care planning") OR TI(impact OR implementation OR consequence* OR change*) OR TI,AB(program NEAR/1 (evaluation OR effectiveness OR appropriateness)) OR TI,AB(guideline* NEAR/1 implementation) OR MJEMB.EXACT("protocol compliance") OR MESH.EXACT("Guideline Adherence") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Guidelines as Topic") OR MJEMB.EXACT("practice guideline") OR TI((compliance OR adherence) NEAR/2 (guideline* OR recommendation*))		
Performance du test ADN libre circulant dans le dépistage des trisomies 2, 8, 9, 12,13,14,15,16,18,22 et trisomies partielles			
Méta-analyses, revues systématiques		01/2000 – 10/2023	19
Etape 1 ET Etape 2			
ET			
Etape 5	MJEMB.EXACT("pregnant woman") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("pregnancy") OR MESH.EXACT("Pregnant Women") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Pregnancy") OR TI,AB(pregnant OR pregnancy OR maternal)		
ET			
Etape 6	MESH.EXACT("Diagnostic Errors") OR MESH.EXACT("False Negative Reactions") OR MESH.EXACT("False Positive Reactions") OR MESH.EXACT("Observer Variation") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Sensitivity and Specificity") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Reference Standards") OR MESH.EXACT("Predictive Value of Tests") OR DTYPE(Evaluation Study) OR MJEMB.EXACT("evaluation study") OR MJEMB.EXACT("missed diagnosis") OR MJEMB.EXACT("false negative result") OR MJEMB.EXACT("overdiagnosis") OR MJEMB.EXACT("underdiagnosis") OR MJEMB.EXACT("false positive result") OR MJEMB.EXACT("diagnostic error") OR MJEMB.EXACT("clinical laboratory standard") OR MJEMB.EXACT("standard") OR MJEMB.EXACT("sensitivity and specificity") OR MJEMB.EXACT("reproducibility") OR MJEMB.EXACT("reproducibility") OR MJEMB.EXACT("predictive value") OR MJEMB.EXACT("clinical effectiveness") OR TI(ability OR accuracy OR accurate OR performance OR reliability OR reliable OR reproducibility OR reproducible OR sensibility OR sensible OR sensitive OR sensitivity OR specific OR specificity OR useful OR usefulness OR utility)		

	OR TI,AB(diagnosis NEAR/1 performance OR false PRE/0 positive OR false PRE/0 negative OR predictive PRE/0 value* OR observer NEAR/1 variation*)		
ET			
Etape 7	TI(meta PRE/0 analys[*3]) OR TI(metaanalys[*3]) OR TI(systematic PRE/0 literature PRE/0 search) OR TI(systematic* PRE/0 literature PRE/0 review[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 overview[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 review[*3]) OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev)		
Essais contrôlés randomisés		01/2000 – 10/2023	12
Etape 1 ET Etape2 ET Etape 5 ET Etape 6			
ET			
Etape 8	TI(random*) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR MESH.EXACT(double-blind method) OR MESH.EXACT(random allocation) OR MESH.EXACT(single-blind method) OR DTYPE(randomized controlled trial)		
Etudes comparatives		01/2000 – 10/2023	20
Etape 1 ET Etape2 ET Etape 5 ET Etape 6			
ET			
Etape 9	TI,AB(comparative PRE/0 stud*) OR TI(versus) OR TI,AB(placebo[*1]) OR EMB.EXACT(comparative study) OR DTYPE(comparative study)		
Etudes observationnelles		01/2000 – 10/2023	161
Etape 1 ET Etape2 ET Etape 5 ET Etape 6			
ET			
Etape 10	TI(cohort*) OR TI(follow PRE/0 up PRE/0 stud*) OR TI(longitudinal PRE/0 stud*) OR TI(prospective PRE/0 stud*) OR TI(retrospective PRE/0 stud*) OR MESH.EXACT(cohort studies) OR MESH.EXACT(Follow-Up Studies) OR MESH.EXACT(longitudinal studies) OR MESH.EXACT(prospective studies) OR MESH.EXACT(retrospective studies) OR EMB.EXACT(cohort analysis) OR EMB.EXACT(follow up) OR EMB.EXACT(longitudinal study) OR EMB.EXACT(prospective study) OR EMB.EXACT(retrospective study) OR MESH.EXACT("Observational Study") OR EMB.EXACT("observational study")		

MESH/EMB : descripteur ; MJMESH/MJEMB : descripteur majoré ; *: troncature ; TI : titre ; AB : résumé; DTYPE: type de publication

Sites consultés

Dernière consultation : juin 2024

- Adelaide Health Technology Assessment – AHTA
- Agency for Care Effectiveness
- Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ
- Alberta Health - HTA provincial reviews
- Alberta Medical Association

- American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG
- American College of Medical Genetics – ACMG
- American College of Physicians – ACP
- Association des Cytogénéticiens de Langue Française
- BMJ Best Practice
- British Association of Perinatal Medicine
- British Columbia guidelines
- British Columbia Perinatal Health Program
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH
- Canadian College of a Medical Geneticists
- Canadian Task Force on Preventive Health Care
- Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMeF
- Centers for Disease Control and Prevention – CDC
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE
- Centre for Clinical Effectiveness – CCE
- Centre for Effective Practice – CEP
- Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal
- Cleveland Clinic Innovations
- CMA Infobase
- Cochrane Library
- Collège national des gynécologues et obstétriciens – CNGOF
- Comité consultatif national d'éthique – CNE
- Conseil Supérieur de la Santé (Belgique)
- European Commission
- European Society of Human Genetics
- European Society of Human Reproduction and Embryology
- Expertise collective de l'INSERM
- Guidelines International Network – GIN
- Haut Conseil de la santé publique
- Health Council of the Netherlands
- Health Services Technology Assessment Text – HSTAT
- Health Technology Wales
- Human Genetics Society of Australasia
- Institute for Clinical and Economic Review – ICER
- Institute for Health Economics Alberta – IHE
- for Clinical Evaluative Sciences – ICES
- Institut de recherche en santé publique
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS
- Institut national de santé publique du Québec
- Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI
- International Federation of Gynecology and Obstetrics
- International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INAHTA
- International Society for Prenatal Diagnosis
- International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology

- Malaysian Health Technology Assessment Section
- McGill University Health Centre
- Medical Services Advisory Committee – MSAC
- Ministère de la santé et de la prévention
- Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec
- National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA
- National Health and Medical Research Council – NHMRC
- National Health Services
- National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE
- New Zealand Guidelines Group – NZGG
- New Zealand Maternal Fetal Medicine Network
- New Zealand National Screening Unit
- NHS Innovation Observatory
- NIPT Consortium
- Norwegian Institute of Public Health
- Office fédéral de la santé publique (Suisse)
- Public Health Agency of Canada
- Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists - RANZCOG
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG
- Santé publique France
- Scottish Health Technologies Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN
- Singapore Ministry of Health
- Society for Maternal-Fetal Medicine
- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada – SOGC
- Tripdatabase
- UK Department of Health
- UK National Screening Committee Recommendations
- U.S. Preventive Services Task Force
- Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines
- Veterans Affairs Evidence-based Synthesis Program
- Washington Health Care Authority

Veille

En complément, une veille a été réalisée jusqu'à fin août 2024 dans Medline, sur la base des équations du tableau 1 et sur les sites indiqués ci-dessus et a retrouvé 14 articles supplémentaires (ne répondant pas aux critères d'inclusion pour l'analyse)

Annexe 4. PICOT pour l'évaluation des performances des examens de l'ADNfnc

P	Population	Femmes enceintes correspondant à celles ayant en France un seuil de risque (Âge + Clarté nucale + MSM) compris entre 1/1000 et 1/51 pour la T21 ; à défaut, femmes enceintes en général
I	Intervention	Recherche par les examens basés sur l'ADNfnc les trisomies 2, 8, 9, 13,14,15,16,18,22, et/ou anomalies segmentaires déséquilibrées non cryptiques
C	Comparateurs	Absence de recherche d'autres anomalies chromosomiques fœtales que la T21 par les examens ADNfnc (i.e. cadre réglementaire actuel)
O	Critère de jugement	Données permettant de mesurer la performance de l'examen par ADNfnc (VPP ou taux de faux positif)
T	Type d'étude	Méta-analyses et/ou revue systématique de la littérature, à défaut essais randomisés de haute qualité ou études observationnelles comparatives non incluses dans la revue systématique de la littérature

VPP= valeur prédictive positive ; FP = Faux positifs ; MSM = marqueurs sériques maternels (Beta HCG, PAPP-A)

Annexe 5. : Modalités de repérage des anomalies chromosomiques à l'international

Concernant les anomalies chromosomiques dépistées, dans six pays européens, le dépistage prénatal non invasif (DPNI) par examen basé sur l'ADNflic ne couvre que les chromosomes 13, 18 et 21 (Autriche, Pologne, Slovaquie, Norvège, Finlande, Royaume-Uni). Dans neuf pays, le DPNI ADNflic couvre également les aneuploïdies des chromosomes sexuels (Allemagne, République Tchèque, Slovaquie, Croatie, Roumanie, Lettonie, Estonie, Islande), quatre pays offrent le choix entre ces deux options (Suède, Russie, Espagne, Portugal) et quatre pays proposent de rechercher certaines microdélétions en plus de T13,18 et 21 (Lituanie, Italie, Chypre, Grèce).

Concernant spécifiquement les microdélétions et les trisomies autosomiques rares, des sociétés savantes aux Etats-Unis (81), au Canada (82), en Corée du Sud (111), et en Pologne (112) indiquent explicitement ne pas recommander leur dépistage par les examens basés sur l'ADNflic, en raison du manque de données relatifs aux performances des examens dans ces indications et/ou du risque de faux positifs conduisant à un nombre croissant de diagnostics invasifs inutiles.

Concernant les populations dépistées, seuls les Pays-Bas et la Belgique proposent le recours aux examens par ADNflic en première intention à toutes les femmes enceintes. Dans les autres pays, les examens par ADNflic sont réservés aux femmes à haut risque d'aneuploïdie, définies la majorité du temps sur la base de l'examen combiné du premier trimestre, en raison d'une meilleure performance des examens dans cette population et du ratio coût-efficacité. Dans cette indication, les examens sont généralement pris en charge par le système national de santé. Ils restent possibles en dehors d'un risque élevé d'anomalies chromosomiques mais sont alors à la charge de la femme enceinte.

Pays	Statut du dépistage non invasif par examens basés sur l'ADNflic	Prise en charge	Anomalies recherchées
Europe			
Allemagne (113)	Pour les femmes à haut risque. Le seuil de risque est déterminé individuellement (couple et praticiens) et est indépendant d'un calcul de risque quantifiable	Partielle ou totale par système de santé national	T13, 18 et 21 et dysgonosomies
Autriche (114)	Pas d'offre nationale incluant les examens par ADNflic	À la charge des femmes enceintes	T13, 18 et 21
Belgique (71, 79)	En 1 ^e intention pour toutes les femmes enceintes, en complément de l'échographie	Partielle ou totale par système de santé national (Charge de 8,68 euros et dans certains cas totalement pris en charge pour les affiliés de l'assurance maladie publique)	T13, 18 et 21 et séquençage génome entier si anomalie génétique de la mère Rendu des résultats possibles pour d'autres anomalies (hors chromosomes sexuels) en cas de découverte incidente si « considérés techniquement valides, cliniquement pertinents avec leviers

Pays	Statut du dépistage non invasif par examens basés sur l'ADNflic	Prise en charge	Anomalies recherchées
			actionnables et avec des preuves d'un phénotype anormal »
Chypre (114)	Pas d'offre nationale incluant les examens par ADNflic	À la charge des femmes enceintes	T13, 18 et 21, certaines microdélétions (22q11 etc) +/- dysgonosomies
Croatie (114)	Pas d'offre nationale incluant les examens par ADNflic	À la charge des femmes enceintes	T13, 18 et 21 et dysgonosomies
Danemark (114)	Pour les femmes à haut risque selon l'examen combiné du premier trimestre	Partielle ou totale par système de santé national	T13, 18 et 21 et dysgonosomies
Espagne (114)	Pas d'offre nationale incluant les examens par ADNflic Offres régionales ou locales pour les femmes à haut risque selon l'examen combiné	À la charge de la femme enceinte sauf dans les localités proposant une offre de dépistage par examen basé sur l'ADNflic	T13, 18 et 21 (dysgonosomies dans certains cas)
Estonie (114)	Pas d'offre nationale incluant les examens ADNflic	À la charge des femmes enceintes (négociations en cours en 2019 pour prise en charge par les compagnies d'assurances pour les femmes à haut risque)	T13, 18 et 21 et dysgonosomies
Finlande (114)	Pour les femmes à haut risque selon l'examen combiné du premier trimestre	Partielle ou totale par système de santé national	T13, 18 et 21
Grèce (114)	Pas d'offre nationale incluant les examens basés sur l'ADNflic	À la charge des femmes enceintes	T13, 18 et 21, microdélétions, dysgonosomies possibles dans certains cas
Irlande (114)	Pas d'offre nationale incluant les examens par ADNflic	À la charge des femmes enceintes	Non renseigné
Islande (114)	Pour les femmes à haut risque selon l'examen combiné du premier trimestre, si elles le demandent (sinon examen invasif proposé en premier lieu)	Partielle ou totale par système de santé national	T13, 18 et 21 et dysgonosomies
Italie (114)	Pour les femmes à haut risque selon l'examen combiné du premier trimestre	Dépendant des régions : soit pris en charge par le système de santé (2 régions uniquement en 2019), soit à la charge de la femme enceinte	T13, 18 et 21, certaines microdélétions et séquençage génome entier possibles selon les cas
Lettonie (114)	Pas d'offre nationale incluant les examens par ADNflic	À la charge des femmes enceintes	T13, 18 et 21 et dysgonosomies

Pays	Statut du dépistage non invasif par examens basés sur l'ADNflc	Prise en charge	Anomalies recherchées
Lituanie (114)	Pour les femmes à haut risque selon l'examen combiné du premier trimestre	À la charge des femmes enceintes	T13, 18 et 21, certaines microdélétions et séquençage génome entier possibles selon les cas
Norvège (114-116)	Pour les femmes >35 ans ou à haut risque (T21 > 1/250 ou T13/18 > 1/150) selon l'examen combiné du premier trimestre (âge maternel > 38 ans et MSM)	Totale par système de santé national	T13, 18 et 21 (dysgonosmies uniquement si femme porteuse d'une maladie grave liée au chromosome X)
Pays-Bas (104, 105)	En 1e intention pour toutes les femmes enceintes	Totale par système de santé national	T13, 18 et 21 Rendu des résultats possibles pour d'autres anomalies (hors chromosomes sexuels) en cas de découverte fortuite que si dans l'intérêt supérieur de la mère et de l'enfant. Rendu des TAR non recommandé à partir de 2025 (REF)
Pologne (112)	Pour les femmes à haut risque selon l'examen combiné du premier trimestre c'est-à-dire avec un risque de T21 compris entre 1/1000 et 1/300 (possible après avis d'un spécialiste si risque > 1/300)	À la charge des femmes enceintes	T13, 18 et 21
Portugal (114)	En 2019, une recommandation était en cours de préparation pour l'utilisation des examens par ADNflc	Jusqu'en 2019 : Dépendant des régions (soit pris en charge par le système de santé, soit à la charge de la femme enceinte)	T13, 18 et 21 (dysgonosomies dans certains cas)
République Tchèque (114)	Pas d'offre nationale incluant les examens par ADNflc	À la charge des femmes enceintes	T13, 18 et 22 et dysgonosomies
Roumanie (114)	Pour les femmes à haut risque selon l'examen combiné du premier trimestre	À la charge des femmes enceintes	T13, 18 et 21 et dysgonosomies
Royaume-Uni(117)	Pour les femmes à haut risque (T21> 1/150) selon l'examen combiné du premier trimestre (âge maternel, clarté nucale et MSM), l'examen sanguin du second trimestre ou l'examen échographique de la 20e SA	Partielle ou totale par système de santé national (évaluation en cours)	T13, 18 et 21

Pays	Statut du dépistage non invasif par examens basés sur l'ADNflic	Prise en charge	Anomalies recherchées
Russie (114)	Pas d'offre nationale incluant les examens par ADNflic	À la charge des femmes enceintes	T13, 18 et 21 (dysgonosomies dans certains cas)
Slovaquie (114)	Pas d'offre nationale incluant les examens par ADNflic	À la charge des femmes enceintes	T13, 18 et 21
Slovénie (114)	Pour les femmes à haut risque selon l'examen combiné du premier trimestre uniquement s'il existe des contre-indications aux examens invasifs	Partielle ou totale par système de santé national	T13, 18 et 22 et dysgonosomies
Suède (114)	Pour les femmes à haut risque selon l'examen combiné du premier trimestre	Partielle ou totale par système de santé national	T13, 18 et 21 (dysgonosomies dans certains cas)
Suisse (118)	Pour les femmes à haut risque (T21 > 1/1000) selon l'examen combiné du premier trimestre	Totale par système de santé national	T13, 18 et 21
Hors Europe			
Australie (114, 119)	En 1 ^e intention au même titre que l'examen combiné dans certains États Ou secondaire à l'examen combiné du premier trimestre pour les risques intermédiaires 1 : 300 – 1 : 1000 et Hauts risques : 1 : 100 – 1 : 300	À la charge des femmes enceintes (l'examen combiné est lui pris en charge)	T13, 18 et 21 et dysgonosomies
Etats-Unis (114)	Pour les femmes à haut risque selon l'examen combiné du premier trimestre	Pris en charge par la majorité des compagnies d'assurance, et certains États	T13, 18 et 21 et dysgonosomies (TAR, triploïdies et certaines microdélétions possibles mais non recommandées)
Canada (82)	Pour les femmes à haut risque selon l'examen combiné du premier trimestre (clarté nucale, MSM, âge maternel, + autres antécédents)	Partielle par système de santé national ou à la charge de la femme en fonction des accords provinciaux	T13, 18 et 21
Corée du Sud (111)	Possible pour toutes les femmes enceintes mais en priorité aux femmes à haut risque selon le dosage des MSM (la procédure n'étant pas jugée coût-efficace chez les femmes à bas risque).	Non renseigné	T13, 18 et 21, dysgonosomies

MSM=marqueurs sériques maternels ; SA= semaine d'aménorrhée

Annexe 6. Études ayant évalué individuellement une trisomie autosomique rare, avec au moins 5 cas positifs après DPNI

Auteurs	Années	Type d'études	Pays	TAR observées avec l'examen de l'ADNfc	Type de population
Brison et al (120)	2018	Rétrospective	Belgique	T2, T8, T9, T15, T16, T22	ND
Basaran et al (121)	2022	Rétrospective	Turquie	T8, T9, T12, T15, T16, T22	ND
Chen et al (122)	2019	Rétrospective	Chine	T8, T9, T12, T14, T15, T22	Risque élevé multicritère (MSM, CN, âge, etc.)
Chen et al (96)	2021	Prospective	Chine	T2, T8, T9, T14, T15, T16, T22	ND
Ge et al (94)	2021	Rétrospective	Chine	T2, T8, T9, T14, T15, T16, T22	ND
Grati et al (123)	2022	Rétrospective	Italie	T2, T8, T9, T15, T16, T22	ND
Pang et al (124)	2021	Rétrospective	Chine	T2, T8, T9, T14, T15, T16	ND
Peng et al (76)	2021	Rétrospective	Chine	T16	ND
Pescia et al (125)	2017	Rétrospective	Suisse	T8, T9, T12, T15, T16, T22	ND
Raymond et al (86)	2022	Rétrospective	Australie	T2, T8, T9, T12, T14, T15, T16, T22	Population mixte
Tang et al (126)	2024	Rétrospective	Chine	T2, T8, T9, T14, T15, T16, T22	Risque élevé multicritère
Van Den Bogaert et al (71)	2021	Prospective	Belgique	T2, T8, T9, T12, T14, T15, T16, T22	Population générale
Van der Meij (75)	2019	Prospective	Pays Bas	T2, T8, T9, T12, T14, T15, T16, T22	Population générale
Wan et al (127)	2018	Rétrospective	Chine	T2, T8, T9, T12, T14, T15, T16, T22	Population mixte
Wang et al (91)	2021	Prospective	Chine	T2, T8, T15, T16	ND
Xue et al (73)	2019	Rétrospective	Chine	T2, T8, T9, T14, T15, T16, T22	ND
Zhang et al (128)	2023	Rétrospective	Chine	T2, T8, T9, T12, T14, T15, T16, T22	Risque intermédiaire à partir des MSM ($1/1000 \leq T21 < 1/270$, $1/1000 \leq T18 < 1/350$) et risque élevé ($T21 \geq 1/270$, $T18 \geq 1/350$)
Zhu et al (129)	2021	Rétrospective	Chine	T2, T8, T9, T12, T14, T15, T16, T22	Risque élevé multicritère (MSM, CN, âge, ATCD familiaux.)

Annexe 7. Études avec un minimum de 5 examens par ADNflc positifs ayant rapportés des résultats de performance par TAR

^α VPP calculée par les auteurs de l'étude ; ^β VPP calculée dans l'étude mais non reportée ici car ne correspondant pas aux critères (nombre de diagnostics < 5) ; [∞] VPP calculée sur la base des données brutes fournies dans l'article ; NR= non renseigné ; ND= non déterminé (nombre d'examens diagnostiques < 5)

Trisomie 2

Publications	Examens par ADNflc positifs	Examens diagnostiques	Vrais positifs	Faux positifs	Vrais négatifs	Faux négatifs	VPP
Xue et al., 2019 Chine (73)	11	4	0	4	NR	NR	ND ^β
Wang et al., 2021 Chine (91)	5	3	2	1	NR	NR	ND
Zhang et al., 2023 Chine (128)	6	4	2	2	NR	NR	ND
Zhu et al., 2021 Chine (129)	9	9	2 mosaïques fœtales	7	NR	NR	22% [∞]
Van Bogaert et al., 2021 Belgique (71)	5	5	1	4	NR	NR	20% [∞]

Trisomie 8

Publications	Examens par ADNflc positifs	Examens diagnostiques	Vrais positifs	Faux positifs	Vrais négatifs	Faux négatifs	VPP
Chen et al., 2019 Chine (122)	5	3	0	3	NR	NR	ND
Chen et al., 2021 Chine (96)	9	7	0	7	NR	NR	< 1% ^α
Pang et al., 2021 Chine (124)	5	3	0	3	NR	NR	ND ^β
Pescia et al., 2017 Suisse (125)	8	8	0	8	NR	NR	< 1% [∞]
Raymond et al., 2022 Australie (86)	17	17	0	17	NR	NR	< 1% [∞]
Tang et al., 2024 Chine (126)	7	7	0	7	NR	NR	< 1% [∞]

Publications	Examens par ADNflc positifs	Examens diagnostiques	Vrais positifs	Faux positifs	Vrais négatifs	Faux négatifs	VPP
Van der Meij et al., 2019 Pays Bas (75)	13	13	0	13	NR	NR	< 1% [∞]
Van Den Bogaert et al., 2021 Belgique (71)	30	30	3	27	NR	NR	10% [∞]
Wan et al., 2018 Chine (127)	5	5	0	5	NR	NR	< 1% [∞]
Wang et al., 2021 Chine (91)	12	7	0	7	NR	NR	< 1% ^α
Xue et al., 2019 Chine (73)	6	3	0	3	NR	NR	ND ^β
Zhang et al., 2023 Chine (128)	25	18	0	18	NR	NR	< 1% ^α
Zhu et al., 2021 Chine (129)	20	2	2 mosaïques fœtales	0	NR	NR	ND

Trisomie 9

Publications	Examens par ADNflc positifs	Examens diagnostiques	Vrais positifs	Faux positifs	Vrais négatifs	Faux négatifs	VPP ^α
Ge et al., 2021 Chine (94)	5	4	0	4	NR	NR	ND
Grati et al., 2022 Italie (74)	6	6	2 mosaïques fœtales	4	NR	NR	33% ^α
Zhang et al., 2023 Chine (128)	6	6	1	5	NR	NR	16,67% ^α
Van Den Bogaert et al., 2021 Belgique (71)	10	10	1	9	NR	NR	10% [∞]
Zhu et al., 2021 Chine (129)	6	6	2 mosaïques fœtales	4	NR	NR	33% [∞]

Trisomie 14

Publications	Examens par ADNflc positifs	Examens diagnostiques	Vrais positifs	Faux positifs	Vrais négatifs	Faux négatifs	VPP
Ge et al., 2021 Chine (94)	7	4	1	4	NR	NR	ND
Van Den Bogaert Belgique (71)	15	15	0	15	NR	NR	1% ∞
Wan et al., 2018 Chine (127)	6	6	0	6	NR	NR	1% ∞
Zhu et al., 2021 (129)	11	11	0	11	NR	NR	1% ∞

Trisomie 15

Publications	Examens par ADNflc positifs	Examens diagnostiques	Vrais positifs	Faux positifs	Vrais négatifs	Faux négatifs	VPP
Grati et al., 2022 Italie (74)	6	6	0	6	NR	NR	1% ^α
Van Den Bogaert Belgique, 2021 (71)	18	18	0	18	NR	NR	1% ∞
Wang et al., 2021 Chine (91)	6	3	0	3	NR	NR	ND
Zhu et al., 2021 Chine (129)	10	10	0	10	NR	NR	< 1% ∞
Raymond et al., 2022 Australie (86)	8	8	0	8	NR	NR	< 1% ∞

Trisomie 16

Publications	Examens par ADNflc positifs	Examens diagnostiques	Vrais positifs	Faux positifs	Vrais négatifs	Faux négatifs	vpp ^α
Brison et al., 2018 Belgique (120)	13	4	1 mosaïque fœtale	3	NR	NR	ND
Basaran et al., 2022 Turquie (121)	6	3	1	2 mosaïques placentaires	NR	NR	ND
Chen et al., 2021 (96) Chine	9	9	0	9	NR	NR	<1% ^α

Publications	Examens par ADNflc positifs	Examens diagnostiques	Vrais positifs	Faux positifs	Vrais négatifs	Faux négatifs	VPP ^α
Ge et al., 2021 Chine(94)	6	3	0	3	NR	NR	ND
Grati et al., 2022 Italie (74)	11	11	0	11	NR	NR	<1% ^α
Peng et al., 2021 Chine (76)	14	14	2	12	NR	NR	14,28% ^α
Van den Bogaert et al., 2021 (71)	28	28	4	24	NR	NR	9,5% [∞]
Van Der Meij et al., 2019 Pays-Bas (75)	14	14	2 mosaïques fœtales	12	NR	NR	14,28% [∞]
Wan et al., 2018 Chine (127)	7	5 (2 perdus de vue)	0	5	NR	NR	<1% [∞]
Wang et al., 2021 Chine (91)	13	7	0	7 mosaïques placentaires	NR	NR	<1% ^α
Xue et al., 2019 Chine (73)	7	7	0	7	NR	NR	<1% ^α
Zhang et al., 2023 Chine (128)	16	13	1	12	NR	NR	7,7% ^α
Zhu et al., 2021 Chine (129)	12	12	0	12	NR	NR	<1% [∞]

Trisomie 22

Publications	Examens par ADNflc positifs	Examens diagnostiques	Vrais positifs	Faux positifs	Vrais négatifs	Faux négatifs	VPP
Brison et al., 2018 Belgique (120)	5	2	0	2	NR	NR	ND
Basaran et al., 2022 Turquie (121)	6	6	1	5 (1 mosaïque placentaire, 1 normal, 3 indéterminés)	NR	NR	16,67% [∞]
Chen et al., 2021 Chine (96)	8	4	1	3	NR	NR	ND ^β
Ge et al., 2021	5	4	1	3	NR	NR	ND

Chine (94)							
Grati et al., 2022 Italie (74)	7	7	4 mosaïques fœtales	3	NR	NR	57,14% ^α
Van Den Bogaert et al., 2021 Belgique (71)	21	21	2	19	NR	NR	9,52% [∞]
Van der Meij et al., 2019 Pays Bas (75)	5	5	1	4	NR	NR	20% [∞]
Wan et al., 2018 Chine (127)	6	4	0	4	NR	NR	ND
Xue et al., 2019 Chine (73)	8	4	1	3	NR	NR	ND
Zhu et al., 2021 Chine (129)	11	11	2 mosaïques fœtales	9	NR	NR	18,2% [∞]

Annexe 8. Répartitions des études selon le seuil de détection des anomalies segmentaires (n=19 études)

Auteurs Seuils	≥ 5 Mb	5-10 Mb	> 7 Mb	7-10Mb	> 10Mb	10 - 20Mb
Chen et al. 2019 (122)	NA	50,0% (6/12)	NA	NA	27, 3% (9/33)	NA
Chen et al. 2021 (96)	51,2% (21/41)	NA	NA	NA	NA	NA
Ge et al. 2021 (94)	NA	NA		NA	55,6% (5/9)	NA
Gou et al. 2021 (90)	NA	30% (3/10)	NA	NA	13,6% (3/22)	NA
Hu et al. 2019 (93)	NA	NA	NA	NA	32,1% (9/28)	NA
Lai et al. 2021	33,3% (4/12)	NA	NA	NA	NA	NA
Laing et al. 2019 (95)	NA	NA	NA	NA	31% (23/72)	NA
Liu et al., 2022 (130)	NA	44,4%	NA	NA	37,5%	NA
Pei et al. 2020 (92)	NA	NA	NA	NA	NA	3,1% (1/32)
Rafalko et al. 2021 (88)	NA	NA	74,2%	NA	NA	NA
Raymond et al. 2022 (86)	NA	NA	19,1%	NA	NA	NA
Soster et al. 2021 (87)	NA	NA	72,6%	NA	NA	NA
Wang et al. 2021 (91)	NA	38,5% (5/13)	NA	NA	40% (2/7)	NA
Wang et al., 2022 (131)	NA	44,9% (3/7)	NA	NA	14,3% (3/21)	NA
Wu et al. 2020 (132)	NA	NA	NA	NA	30,7% (8/26)	NA
Xue et al., 2022 (73)	NA	NA	NA	66,7% (6/9)	38,4% (78/203)	NA
Yang Jiexia et al., 2021 (133)	NA	38,7% (NIPT) 27,8% (NIPT PLUS)	NA	NA	20,2% (NIPT) 43,5% (NIPT PLUS)	NA
Yang Li et al., 2022 (134)	NA	16,7% (2/12)	NA	NA	16,7% (1/6)	NA
Yu et al., 2019 (89)	NA	71,4% (5/7)	NA	NA	84,6% (11/13)	NA

Références bibliographiques

1. Ameli. Grossesse : le programme de suivi et la première consultation [En ligne]. Paris: CNAM; 2023.
<https://www.ameli.fr/val-de-marne/assure/sante/themes/grossesse/grossesse-programme-de-suivi-et-premiere-consultation>
2. Haute Autorité de Santé. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_547976/fr/suivi-et-orientation-des-femmes-enceintes-en-fonction-des-situations-a-risque-identifiees
3. Collège français d'échographie foetale. Conférence nationale d'échographie obstétricale et foetale. Rapport et recommandations, 19 octobre 2022. Paris: CFEF; 2022.
https://www.cfef.org/CNEOF_19_octobre_2022.pdf
4. Collège français d'échographie foetale. Conférence nationale d'échographie obstétricale et foetale. Rapport et recommandations. Révision du 17 octobre 2023. Paris: CFEF; 2023.
<https://www.cfef.org/CNEOF2023.pdf>
5. Arrêté du 14 décembre 2018 modifiant l'arrêté du 23 juin 2009 modifié fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de trisomie 21. Journal Officiel 2018;20 décembre 2018.
6. Haute Autorité de Santé. Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 foetale. Recommandation en santé publique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_2768510/fr/place-des-tests-adn-libre-circulant-dans-le-sang-maternel-dans-le-depistage-de-la-trisomie-21-foetale
7. Scott F, Bonifacio M, Sandow R, Ellis K, Smet M-E, McLennan A. Rare autosomal trisomies: important and not so rare. *Prenat Diagn* 2018;38(10):765-71.
<https://dx.doi.org/10.1002/pd.5325>
8. Kleinfinger P, Lohmann L, Luscan A, Trost D, Bidat L, Debarge V, *et al.* Strategy for use of genome-wide non-invasive prenatal testing for rare autosomal aneuploidies and unbalanced structural chromosomal anomalies. *J Clin Med* 2020;9(8).
<https://dx.doi.org/10.3390/jcm9082466>
9. Lannoo L, van Straaten K, Breckpot J, Brison N, De Catte L, Dimitriadou E, *et al.* Rare autosomal trisomies detected by non-invasive prenatal testing: an overview of current knowledge. *Eur J Hum Genet* 2022;30(12):1323-30.
<https://dx.doi.org/10.1038/s41431-022-01147-1>
10. Association des cytogénéticiens de langue française. Recommandations sur la conduite à tenir devant l'identification d'anomalies chromosomiques fœtales autres que les trisomies 13, 18 et 21 par l'étude de l'ADN libre circulant (ADNlc). Version 1. Paris: ACLF; 2020.
<http://www.eaclf.org/docs/Reco%20DPNI%20WG.pdf>
11. Cerba. Dépistage des anomalies chromosomiques par analyse de l'ADN foetal circulant - Information patiente [En ligne]. Saint Ouen L'aumône: Laboratoire Cerba; 2023.
<https://www.lab-cerba.com/files/live/sites/Cerba/files/documents/FR/T21FO.pdf>
12. BeSHG Workgroup on Prenatal Testing. Belgian guidelines for managing incidental findings detected by NIPT. Brussels: College for Genetics; 2021.
https://college-genetics.be/assets/recommandations/fr/guidelines/BeSHG%20prenatal%20consortium_guidelines%20managing%20incidental%20findings%20detected%20by%20NIPT.pdf

13. Haute Autorité de Santé. Évaluation de la pertinence du repérage d'autres anomalies chromosomiques à partir des tests ADN libre circulant réalisés au cours du dépistage de la trisomie 21. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-11/note_de_cadrage_-_reperage_dautres_anomalies_chromosomiques_par_les_tests_adn_libre_circulant_realises_lors_du_depistage_de_.pdf
14. Agence de biomédecine. Rapport annuel d'activité de diagnostic prénatal. Saint-Denis La Plaine: ABM; 2022.
15. Santé publique France. Anomalies chromosomiques [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2014.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-de-la-mere-et-de-l-enfant/anomalies-et-malformations-congenitales/articles/anomalies-chromosomiques>
16. Orphanet. Les aneuploïdies [En ligne] 2023.
<https://www.orpha.net/fr/disease>
17. Rare Chromosome Disorder Support Group. Mosaic trisomy 16. Oxted: rarechromo.org; 2023.
<https://rarechromo.org/media/information/Chromosome%2016/Trisomy%2016%20Mosaic%20FTNW.pdf>
18. Orphanet. Trisomie 13 [En ligne] 2008.
<https://www.orpha.net/fr/disease>
19. Outtaleb FZ, Errahli R, Imelloul N, Jabrane G, Serbati N, Dehbi H. La trisomie 18 ou syndrome d'Edwards en post-natal: étude descriptive au Centre Hospitalier Universitaire de Casablanca et revue de littérature. Pan Afr Med J 2020;37:309.
<https://dx.doi.org/10.11604/pamj.2020.37.309.26205>
20. Orphanet. Trisomie 18 [En ligne]. Paris: Orphanet; 2008.
<https://www.orpha.net/fr/disease>
21. Wagner P, Sonek J, Hoopmann M, Abele H, Kagan KO. First-trimester screening for trisomies 18 and 13, triploidy and Turner syndrome by detailed early anomaly scan. Ultrasound Obstet Gynecol 2016;48(4):446-51.
<https://dx.doi.org/10.1002/uoq.15829>
22. Papageorghiou AT, Avgidou K, Spencer K, Nix B, Nicolaidis KH. Sonographic screening for trisomy 13 at 11 to 13(+6) weeks of gestation. Am J Obstet Gynecol 2006;194(2):397-401.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2005.08.010>
23. Sepulveda W, Wong AE, Dezerega V. First-trimester sonographic findings in trisomy 18: a review of 53 cases. Prenat Diagn 2010;30(3):256-9.
<https://dx.doi.org/10.1002/pd.2462>
24. Quiqueret F. Diagnostic anténatal de la trisomie 18 [Diplôme d'Etat de Sage-femme]. Grenoble: Université de Grenoble Alpes; 2016.
<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01349686v1/document>
25. Watson WJ, Miller RC, Wax JR, Hansen WF, Yamamura Y, Polzin WJ. Sonographic findings of trisomy 18 in the second trimester of pregnancy. J Ultrasound Med 2008;27(7):1033-8.
<https://dx.doi.org/10.7863/jum.2008.27.7.1033>
26. Chen CP. Prenatal sonographic features of fetuses in trisomy 13 pregnancies (III). Taiwan J Obstet Gynecol 2009;48(4):342-9.
[https://dx.doi.org/10.1016/S1028-4559\(09\)60322-3](https://dx.doi.org/10.1016/S1028-4559(09)60322-3)
27. Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaidis KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. Hum Reprod 2008;23(9):1968-75.
<https://dx.doi.org/10.1093/humrep/den224>
28. Wijngaard R, Casals E, Mercade I, Laguna J, Madrigal I, Badenas C, *et al.* Significance of low maternal serum Beta-hCG levels in the assessment of the risk of atypical chromosomal

abnormalities. *Fetal Diagn Ther* 2021;48(11-12):849-56.

<https://dx.doi.org/10.1159/000521345>

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

<https://dx.doi.org/10.1002/pd.2637>

30. Spencer K, Nicolaides KH. A first trimester trisomy 13/trisomy 18 risk algorithm combining fetal nuchal translucency thickness, maternal serum free beta-hCG and PAPP-A. *Prenat Diagn* 2002;22(10):877-9.

<https://dx.doi.org/10.1002/pd.420>

31. Bestwick JP, Wald NJ. Antenatal screening for Down's syndrome, trisomy 18, and trisomy 13: reporting a single screening result for all three. *J Med Screen* 2015;22(2):100-5.

<https://dx.doi.org/10.1177/0969141315575545>

32. Leonard S. Current concepts in Noninvasive Prenatal Screening (NIPS). *J Fetal Med* 2023;04(03):125-30.

<https://dx.doi.org/10.1007/s40556-017-0122-6>

33. Abib LPA, Sa RAM, Peixoto-Filho FM. First-trimester combined screening test for aneuploidies in Brazilian unselected pregnancies: diagnostic performance of fetal medicine foundation algorithm. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2018;40(7):384-9.

<https://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1666996>

34. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, *et al.* Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015;6(1):e010002.

<https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010002>

35. Mackie FL, Hemming K, Allen S, Morris RK, Kilby MD. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG* 2017;124(1):32-46.

<https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14050>

36. Iwarsson E, Jacobsson B, Dagerhamn J, Davidson T, Bernabé E, Heibert Arnlind M. Analysis of cell-free fetal DNA in maternal blood for detection of trisomy 21, 18 and 13 in a general pregnant population and in a high risk population - a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96(1):7-18.

<https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13047>

37. Badeau M, Lindsay C, Blais J, Nshimyumukiza L, Takwoingi Y, Langlois S, *et al.* Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; Issue 11:CD011767.

<https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011767.pub2>

38. Rose NC, Barrie ES, Malinowski J, Jenkins GP, McClain MR, LaGrave D, Leung ML. Systematic evidence-based review: the application of noninvasive prenatal screening using cell-free DNA in general-risk pregnancies. *Genet Med* 2022;24(7):1379-91.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.gim.2022.03.019>

39. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50(3):302-14.

<https://dx.doi.org/10.1002/uog.17484>

40. Demko Z, Prigmore B, Benn P. A critical evaluation of validation and clinical experience studies in non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18, and 13 and monosomy X. *Journal of Clinical Medicine* 2022;11(16).

<https://dx.doi.org/10.3390/jcm11164760>

41. Steinberg DM, Fine J, Chappell R. Sample size for positive and negative predictive value in diagnostic research using case-control designs. *Biostatistics* 2009;10(1):94-105.

<https://dx.doi.org/10.1093/biostatistics/kxn018>

42. Song Y, Huang S, Zhou X, Jiang Y, Qi Q, Bian X, *et al.* Non-invasive prenatal testing for fetal aneuploidies in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(1):55-60.

<https://dx.doi.org/10.1002/uog.13460>

43. 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* 2012;206(4):322.e1-.e5.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.01.029>

44. Gil MM, Galeva S, Jani J, Konstantinidou L, Akolekar R, Plana MN, Nicolaides KH. Screening for trisomies by cfDNA testing of maternal blood in twin pregnancy: update of the Fetal Medicine Foundation results and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;53(6):734-42.

<https://dx.doi.org/10.1002/uog.20284>

45. He Y, Wang Y, Li Z, Chen H, Deng J, Huang H, *et al.* Clinical performance of non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13 in twin pregnancies: A cohort study and a systematic meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99(6):731-43.

<https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13842>

46. van Eekhout JCA, Bekker MN, Bax CJ, Galjaard R-JH. Non-invasive prenatal testing (NIPT) in twin pregnancies affected by early single fetal demise: a systematic review of NIPT and vanishing twins. *Prenat Diagn* 2023;43(7):829-37.

<https://dx.doi.org/10.1002/pd.6388>

47. Zhang H, Gao Y, Jiang F, Fu M, Yuan Y, Guo Y, *et al.* Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146,958 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(5):530-8.

<https://dx.doi.org/10.1002/uog.14792>

48. Zhang H, Gao Y, Jiang F, Fu M, Yuan Y, Guo Y, *et al.* Erratum : Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146,958 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015.

<https://dx.doi.org/10.1002/uog.14897>

49. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, *et al.* Cell-free DNA

analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med* 2015;372(17):1589-97.

<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1407349>

50. Quezada MS, Gil MM, Francisco C, Orosz G, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by cell-free DNA analysis of maternal blood at 10-11 weeks' gestation and the combined test at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(1):36-41.

<https://dx.doi.org/10.1002/uog.14664>

51. Bevilacqua E, Gil MM, Nicolaides KH, Ordonez E, Cirigliano V, Dierickx H, *et al.* Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(1):61-6.

<https://dx.doi.org/10.1002/uog.14690>

52. Yaron Y. The implications of non-invasive prenatal testing failures: a review of an under-discussed phenomenon. *Prenat Diagn* 2016;36(5):391-6.

<https://dx.doi.org/10.1002/pd.4804>

53. Lefkowitz RB, Tynan JA, Liu T, Wu Y, Mazloom AR, Almasri E, *et al.* Clinical validation of a noninvasive prenatal test for genomewide detection of fetal copy number variants. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(2):227 e1- e16.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.02.030>

54. Xiang J, Li R, He J, Wang X, Yao L, Song N, *et al.* Clinical impacts of genome-wide noninvasive prenatal testing for rare autosomal trisomy. *Am J Obstet Gynecol* 2023;5(1):100790.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100790>

55. Association des cytogénéticiens de langue française. Recommandations sur la conduite à tenir devant l'identification d'anomalies chromosomiques autres que les trisomies 13, 18 et 21 par l'étude de l'ADN libre circulant (ADNlc). Version 2 2022. Grenoble: ACLF; 2022.

http://www.eaclf.org/docs/Reco%20DPNI%20W%202022_ACLF.pdf

56. Orphanet. Trisomie 8 en mosaïque [En ligne]. Paris: Orphanet; 2024.
<https://www.orpha.net/fr/disease>
57. Rare Chromosome Disorder Support Group. Trisomie 8 en mosaïque. Caterham: UNIQUE; 2008.
<https://www.rarechromo.org/media/translations/Francais/8%20Trisomie%20en%20Mosaique%20French%20QFN.pdf>
58. Wolstenholme J. An audit of trisomy 16 in man. *Prenat Diagn* 1995;15(2):109-21.
<https://dx.doi.org/10.1002/pd.1970150202>
59. Hardy K, Hardy PJ. 1(st) trimester miscarriage: four decades of study. *Transl Pediatr* 2015;4(2):189-200.
<https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2224-4336.2015.03.05>
60. Tolmacheva EN, Vasilyev SA, Nikitina TV, Lytkina ES, Sazhenova EA, Zhigalina DI, *et al.* Identification of differentially methylated genes in first-trimester placentas with trisomy 16. *Sci Rep* 2022;12(1):1166.
<https://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-04107-9>
61. Orphanet. Trisomie 16 en mosaïque [En ligne]. Paris: Orphanet; 2024.
<https://www.orpha.net/fr/disease>
62. Bedei I, Wolter A, Weber A, Signore F, Axt-Fliedner R. Chances and challenges of new genetic screening technologies (NIPT) in prenatal medicine from a clinical perspective: a narrative review. *Genes* 2021;12(4).
<https://dx.doi.org/10.3390/genes12040501>
63. Heinrich T, Nanda I, Rehn M, Zollner U, Frieauff E, Wirbelauer J, *et al.* Live-born trisomy 22: patient report and review. *Mol Syndromol* 2013;3(6):262-9.
<https://dx.doi.org/10.1159/000346189>
64. Hu R, Huang W, Zhou W, Luo X, Ren C, Huang H, *et al.* Phenotypic findings and pregnancy outcomes of fetal rare autosomal aneuploidies detected using chromosomal microarray analysis. *Hum Genomics* 2022;16(1):64.
<https://dx.doi.org/10.1186/s40246-022-00438-4>
65. Wallerstein R, Misra S, Dugar RB, Alem M, Mazzoni R, Garabedian MJ. Current knowledge of prenatal diagnosis of mosaic autosomal trisomy in amniocytes: karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn* 2015;35(9):841-7.
<https://dx.doi.org/10.1002/pd.4620>
66. Hsu LYF, Yu M-T, Neu RL, Van Dyke DL, Benn PA, Bradshaw CL, *et al.* Rare trisomy mosaicism diagnosed in amniocytes, involving an autosome other than chromosomes 13, 18, 20, and 21: karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn* 1997;17(3):201-42.
[https://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0223\(199703\)17:3<201::AID-PD56>3.0.CO;2-H](https://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0223(199703)17:3<201::AID-PD56>3.0.CO;2-H)
67. Dighe M, Cheng E, Dubinsky T. Ultrasound manifestations of unusual trisomies-excluding trisomy 13, 18, and 21: a literature review. *Ultrasound Q* 2009;25(1):15-24.
<https://dx.doi.org/10.1097/RUQ.0b013e31819ee a3a>
68. Kane D, D'Alton ME, Malone FD. Rare chromosomal abnormalities: can they be identified using conventional first trimester combined screening methods? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X* 2021;10:100123.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.eurox.2021.100123>
69. Lindquist A, Poulton A, Halliday J, Hui L. Prenatal diagnostic testing and atypical chromosome abnormalities following combined first-trimester screening: implications for contingent models of non-invasive prenatal testing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51(4):487-92.
<https://dx.doi.org/10.1002/uog.18979>
70. van Prooyen Schuurman L, Siermans EA, Van Opstal D, Henneman L, Bekker MN, Bax CJ, *et al.* Clinical impact of additional findings detected by genome-wide non-invasive prenatal testing: Follow-up results of the TRIDENT-2 study. *Am J Hum Genet* 2022;109(6):1140-52.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2022.04.018>

71. van den Bogaert K, Lannoo L, Brison N, Gatinois V, Baetens M, Blaumeiser B, *et al.* Outcome of publicly funded nationwide first-tier noninvasive prenatal screening. *Genet Med* 2021;23(6):1137-42.
<https://dx.doi.org/10.1038/s41436-021-01101-4>
72. Acreman ML, Bussolaro S, Raymond YC, Fantasia I, Rolnik DL, Da Silva Costa F. The predictive value of prenatal cell-free DNA testing for rare autosomal trisomies: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2023;228(3):292-305 e6.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2022.08.034>
73. Xue Y, Zhao G, Li H, Zhang Q, Lu J, Yu B, Wang T. Non-invasive prenatal testing to detect chromosome aneuploidies in 57,204 pregnancies. *Mol Cytogenet* 2019;12(1):29.
<https://dx.doi.org/10.1186/s13039-019-0441-5>
74. Grati FR, Bestetti I, De Siero D, Malvestiti F, Villa N, Sala E, *et al.* Positive predictive values and outcomes for uninformative cell-free DNA tests: an Italian multicentric cytogenetic and cytogenomic audit of diagnostic testing (ICARO study). *Prenat Diagn* 2022;42(13):1575-86.
<https://dx.doi.org/10.1002/pd.6271>
75. van der Meij KRM, Sistermans EA, Macville MVE, Stevens SJC, Bax CJ, Bekker MN, *et al.* TRIDENT-2: national implementation of genome-wide non-invasive prenatal testing as a first-tier screening test in the Netherlands. *Am J Hum Genet* 2019;105(6):1091-101.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.10.005>
76. Peng H, Yang J, Wang D, Guo F, Hou Y, Yin A. Outcomes of pregnancies with trisomy 16 mosaicism detected by NIPT: a series of case reports. *Mol Cytogenet* 2021;14(1):44.
<https://dx.doi.org/10.1186/s13039-021-00559-w>
77. Pertile MD, Halks-Miller M, Flowers N, Barbacioru C, Kinnings SL, Vavrek D, *et al.* Rare autosomal trisomies, revealed by maternal plasma DNA sequencing, suggest increased risk of feto-placental disease. *Sci Transl Med* 2017;9(405):eaan1240.
<https://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aan1240>
78. Malvestiti F, Agrati C, Grimi B, Pompilli E, Izzi C, Martinoni L, *et al.* Interpreting mosaicism in chorionic villi: results of a monocentric series of 1001 mosaics in chorionic villi with follow-up amniocentesis. *Prenat Diagn* 2015;35(11):1117-27.
<https://dx.doi.org/10.1002/pd.4656>
79. BeSHG Prenatal Committee. Belgian guidelines for managing incidental findings detected by NIPT. Approved by the College for Medical Genetics on 02.02.2024. Kraainem: BeSHG; 2023.
https://www.college-genetics.be/assets/recommendations/fr/guidelines/BeSHG%20prenatal%20consortium_guidelines%20for%20NIPT%20good%20clinical%20practices_V2023.pdf
80. De Minister van Volksgezondheid Welzijn en Sport. Besluitvorming over GR-advies Wbo-vergunning voor de NIPT als bevolkingsonderzoek - Prenatale screening. Brief regering. Den Haag: Tweede Kamer der Staten-Generaal; 2023.
<https://www.parlementairemonitor.nl/9353000/1/j9vvij5epmj1ey0/vm7np4sx05zq>
81. Dungan JS, Klugman S, Darilek S, Malinowski J, Akkari YMN, Monaghan KG, *et al.* Noninvasive prenatal screening (NIPS) for fetal chromosome abnormalities in a general-risk population: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2023;25(2):100336.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.gim.2022.11.004>
82. Audibert F, De Bie I, Johnson J-A, Okun N, Wilson RD, Armour C, *et al.* No. 348-Joint SOGC-CCMG guideline: update on prenatal screening for fetal aneuploidy, fetal anomalies, and adverse pregnancy outcomes. *JOGC* 2017;39(9):805-17.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2017.01.032>
83. Cai M, Lin N, Chen X, Fu M, Guo N, Xu L, Huang H. Evaluation of chromosomal abnormalities and copy number variations in fetuses with ultrasonic soft markers. *BMC Med Genomics* 2021;14(1):19.
<https://dx.doi.org/10.1186/s12920-021-00870-w>

84. Wen L, Zhang Y, Gao J, Hu W. The predictive value of noninvasive prenatal screening for copy number variations: a cohort study and a systematic meta-analysis. *Expert Rev Mol Diagn* 2023;23(8):713-22.
<https://dx.doi.org/10.1080/14737159.2023.2233415>
85. Raymond YC, Acreman ML, Bussolaro S, Mol BW, Fernando S, Menezes M, *et al.* The accuracy of cell-free DNA screening for fetal segmental copy number variants: A systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2023;130(6):549-59.
<https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.17386>
86. Raymond YC, Fernando S, Menezes M, Meagher S, Mol BW, McLennan A, *et al.* Cell-free DNA screening for rare autosomal trisomies and segmental chromosome imbalances. *Prenat Diagn* 2022;42(11):1349-57.
<https://dx.doi.org/10.1002/pd.6233>
87. Soster E, Boomer T, Hicks S, Caldwell S, Dyr B, Chibuk J, Almasri E. Three years of clinical experience with a genome-wide cfDNA screening test for aneuploidies and copy-number variants. *Genet Med* 2021;23(7):1349-55.
<https://dx.doi.org/10.1038/s41436-021-01135-8>
88. Rafalko J, Soster E, Caldwell S, Almasri E, Westover T, Weinblatt V, Cacheris P. Genome-wide cell-free DNA screening: a focus on copy-number variants. *Genet Med* 2021;23(10):1847-53.
<https://dx.doi.org/10.1038/s41436-021-01227-5>
89. Yu D, Zhang K, Han M, Pan W, Chen Y, Wang Y, *et al.* Noninvasive prenatal testing for fetal subchromosomal copy number variations and chromosomal aneuploidy by low-pass whole-genome sequencing. *Mol Genet Genomic Med* 2019;7(6):e674.
<https://dx.doi.org/10.1002/mgg3.674>
90. Gou L, Suo F, Wang Y, Wang N, Wu Q, Hu S, *et al.* Clinical value for the detection of fetal chromosomal deletions/duplications by noninvasive prenatal testing in clinical practice. *Mol Genet Genomic Med* 2021;9(6):e1687.
<https://dx.doi.org/10.1002/mgg3.1687>
91. Wang C, Tang J, Tong K, Huang D, Tu H, Li Q, Zhu J. Expanding the application of non-invasive prenatal testing in the detection of foetal chromosomal copy number variations. *BMC Med Genomics* 2021;14(1):292.
<https://dx.doi.org/10.1186/s12920-021-01131-6>
92. Pei Y, Hu L, Liu J, Wen L, Luo X, Lu J, Wei F. Efficiency of noninvasive prenatal testing for the detection of fetal microdeletions and microduplications in autosomal chromosomes. *Mol Genet Genomic Med* 2020;8(8):e1339.
<https://dx.doi.org/10.1002/mgg3.1339>
93. Hu H, Wang L, Wu J, Zhou P, Fu J, Sun J, *et al.* Noninvasive prenatal testing for chromosome aneuploidies and subchromosomal microdeletions/microduplications in a cohort of 8141 single pregnancies. *Hum Genomics* 2019;13(1):14.
<https://dx.doi.org/10.1186/s40246-019-0198-2>
94. Ge Y, Li J, Zhuang J, Zhang J, Huang Y, Tan M, *et al.* Expanded noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy and copy number variations and parental willingness for invasive diagnosis in a cohort of 18,516 cases. *BMC Med Genomics* 2021;14(1):106.
<https://dx.doi.org/10.1186/s12920-021-00955-6>
95. Liang D, Cram DS, Tan H, Linpeng S, Liu Y, Sun H, *et al.* Clinical utility of noninvasive prenatal screening for expanded chromosome disease syndromes. *Genet Med* 2019;21(9):1998-2006.
<https://dx.doi.org/10.1038/s41436-019-0467-4>
96. Chen Y, Lai Y, Xu F, Qin H, Tang Y, Huang X, *et al.* The application of expanded noninvasive prenatal screening for genome-wide chromosomal abnormalities and genetic counseling. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021;34(16):2710-6.
<https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2021.1907333>
97. Shaw J, Scotchman E, Chandler N, Chitty LS. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy,

copy-number variants and single-gene disorders. *Reproduction* 2020;160(5):A1-a11.
<https://dx.doi.org/10.1530/rep-19-0591>

98. Anselem O, Keroui S, Deput-Rampon C, Chartier M, Costa JM, Goffinet F, Tsatsaris V. Étude de l'ADN fœtal dans le sang maternel pour la détection de la trisomie 21 en population à risque accru : adhésion des couples et motifs de refus. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2016;45(8):918-23.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2015.12.006>

99. Seror V, L'Haridon O, Bussieres L, Malan V, Fries N, Vekemans M, *et al.* Women's attitudes toward invasive and noninvasive testing when facing a high risk of fetal down syndrome. *JAMA Netw Open* 2019;2(3):e191062.
<https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.1062>

100. Perrot A, Clarke A, Vassy C, Horn R. Women's preferences for NIPT as a first-line test in England and France: challenges for genetic counseling practices. *J Genet Couns* 2023.
<https://dx.doi.org/10.1002/jgc4.1839>

101. van der Meij KRM, van de Pol QYF, Bekker MN, Martin L, Gitsels-van der Wal J, van Vliet-Lachotzki EH, *et al.* Experiences of pregnant women with genome-wide non-invasive prenatal testing in a national screening program. *Eur J Hum Genet* 2023;31(5):555-61.
<https://dx.doi.org/10.1038/s41431-022-01248-x>

102. Dubois M-L, Winters PD, Rodrigue M-A, Gekas J. Patient attitudes and preferences about expanded noninvasive prenatal testing. *Front Genet* 2023;14.
<https://dx.doi.org/10.3389/fgene.2023.976051>

103. Long S, O'Leary P, Dickinson JE. Western Australian women's expectations for expanded NIPT-An online survey regarding NIPT for single gene, recessive and chromosomal conditions. *J Genet Couns* 2023;32(5):1047-56.
<https://dx.doi.org/10.1002/jgc4.1715>

104. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en

Sport. [Découvertes fortuites au NIPT. Dépistages prénatals et néonataux (PNS). Mis à jour le 15-06-2023] [En ligne]. Bilthoven: RIVM; 2023.

<https://www.pns.nl/nipt/wat-is-nipt/nevenbevindingen>

105. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport. [Coûts du NIPT et des recherches de suivi. Dépistages prénatals et néonataux (PNS). Mis à jour le 15-05-2023] [En ligne]. Bilthoven: RIVM; 2023.

<https://www.pns.nl/nipt/kosten>

106. Bowman-Smart H, Savulescu J, Mand C, Gyngell C, Pertile MD, Lewis S, Delatycki MB. 'Small cost to pay for peace of mind': women's experiences with non-invasive prenatal testing. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2019;59(5):649-55.
<https://dx.doi.org/10.1111/ajo.12945>

107. Illumina. VeriSeq NIPT Solution v2. Notice d'accompagnement. San Diego: Illumina; 2024.
https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/chemistry_documentation/translations/veriseq-nipt-solution-v2-package-insert-1000000078751-08-fra.pdf

108. Yourgene Health. IONA® Nx NIPT Workflow [En ligne]. Manchester: Yourgene Health; 2024.
https://yourgenehealth.com/our-products/nipt-solutions/nipt/iona-nx/#pac_dtm_child_0

109. PerkinElmer. Unique. Facile. Précis. Le système Vanadis® Dépistage prénatal non-invasif. Waltham: PerkinElmer; 2021.

110. Natera. Panorama™. Noninvasive prenatal testing (NIPT) [En ligne]. Austin: Natera; 2024.
<https://www.natera.com/womens-health/panorama-nipt-prenatal-screening/>

111. Choe SA, Seol HJ, Kwon JY, Park CW, Kim M, Lee JY, *et al.* Clinical practice guidelines for prenatal aneuploidy screening and diagnostic testing from Korean society of maternal-fetal medicine: (1) prenatal aneuploidy screening. *J Korean Med Sci* 2021;36(4):e27.

<https://dx.doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e27>

112. Sieroszewski P, Haus O, Zimmer M, Wielgos M, Latos-Bielenska A, Borowiec M, *et al.* Recommendations for prenatal diagnostics of the Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians and the Polish Society of Human Genetics. *Ginekol Pol* 2022;93(5):427-37.
<https://dx.doi.org/10.5603/GP.a2021.0255>
113. Bowman-Smart H, Wiesemann C, Horn R. Non-invasive prenatal testing in Germany: a unique ethical and policy landscape. *Eur J Hum Genet* 2023;31(5):562-7.
<https://dx.doi.org/10.1038/s41431-022-01256-x>
114. Gadsboll K, Petersen OB, Gatinois V, Strange H, Jacobsson B, Wapner R, *et al.* Current use of noninvasive prenatal testing in Europe, Australia and the USA: a graphical presentation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99(6):722-30.
<https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13841>
115. NordForsk. Legislation on biotechnology in the nordic countries. An overview 2022. Oslo: NordForsk; 2022.
<https://norden.diva-portal.org/smash/get/diva2:1653137/FULLTEXT02.pdf>
116. Salvesen KÅB, Glad R, Sitras V. Controversies in implementing non-invasive prenatal testing in a public antenatal care program. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2022;101(6):577-80.
<https://dx.doi.org/10.1111/aogs.14351>
117. National Health Service England. Screening for Down's syndrome, Edwards' syndrome and Patau's syndrome. Updated 4 May 2023. London: NHS; 2023.
<https://www.gov.uk/government/publications/fetal-anomaly-screening-programme-handbook/screening-for-downs-syndrome-edwards-syndrome-and-pataus-syndrome--3>
118. Filges I, Miny P, Holzgreve W, Tercanli S. How genomics is changing the practice of prenatal testing. 2021;49(8):1003-10.
<https://dx.doi.org/10.1515/jpm-2021-0220>
119. Taylor-Sands M, Warton C, Bowman-Smart H. Regulating non-invasive prenatal testing (NIPT) for fetal sex determination. *Med Law Rev* 2023;1-17.
<https://dx.doi.org/10.1093/medlaw/fwad014>
120. Brison N, Neofytou M, Dehaspe L, Bayindir B, Van Den Bogaert K, Dardour L, *et al.* Predicting fetoplacental chromosomal mosaicism during non-invasive prenatal testing. *Prenat Diagn* 2018;38(4):258-66.
<https://dx.doi.org/10.1002/pd.5223>
121. Basaran S, Has R, Kalelioglu IH, Sarac Sivrikoz T, Karaman B, Kirgiz M, *et al.* Clinical, cytogenetic and molecular cytogenetic outcomes of cell-free DNA testing for rare chromosomal anomalies. *Genes* 2022;13(12).
<https://dx.doi.org/10.3390/genes13122389>
122. Chen Y, Yu Q, Mao X, Lei W, He M, Lu W. Noninvasive prenatal testing for chromosome aneuploidies and subchromosomal microdeletions/microduplications in a cohort of 42,910 single pregnancies with different clinical features. *Hum Genomics* 2019;13(1):60.
<https://dx.doi.org/10.1186/s40246-019-0250-2>
123. Grati FR, Malvestiti F, Ferreira JCPB, Bajaj K, Gaetani E, Agrati C, *et al.* Fetoplacental mosaicism: potential implications for false-positive and false-negative noninvasive prenatal screening results. *Genet Med* 2014;16(8):620-4.
<https://dx.doi.org/10.1038/gim.2014.3>
124. Pang Y, Wang C, Tang J, Zhu J. Clinical application of noninvasive prenatal testing in the detection of fetal chromosomal diseases. *Mol Cytogenet* 2021;14(1):31.
<https://dx.doi.org/10.1186/s13039-021-00550-5>
125. Pescia G, Guex N, Iseli C, Brennan L, Osteras M, Xenarios I, *et al.* Cell-free DNA testing of an extended range of chromosomal anomalies: clinical experience with 6,388 consecutive cases. *Genet Med* 2017;19(2):169-75.
<https://dx.doi.org/10.1038/gim.2016.72>

126. Tang X, Wang Z, Chen M, Zhang Y, Du Y, Zhang F, *et al.* Combined Z-scores to assess the impact of rare autosomal trisomies that results in non-invasive prenatal screening on pregnancy outcomes. *Clin Chim Acta* 2024;554:117758. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2023.117758>
127. Wan J, Li R, Zhang Y, Jing X, Yu Q, Li F, *et al.* Pregnancy outcome of autosomal aneuploidies other than common trisomies detected by noninvasive prenatal testing in routine clinical practice. *Prenat Diagn* 2018;38(11):849-57. <https://dx.doi.org/10.1002/pd.5340>
128. Zhang M, Tang J, Li J, Wang C, Wei R, Fang Y, Zhu J. Value of noninvasive prenatal testing in the detection of rare fetal autosomal abnormalities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2023;284:5-11. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.03.002>
129. Zhu X, Chen M, Wang H, Guo Y, Chau MHK, Yan H, *et al.* Clinical utility of expanded non-invasive prenatal screening and chromosomal microarray analysis in high-risk pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021;57(3):459-65. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.22021>
130. Liu S, Yang F, Chang Q, Jia B, Xu Y, Wu R, *et al.* Positive predictive value estimates for noninvasive prenatal testing from data of a prenatal diagnosis laboratory and literature review. *Mol Cytogenet* 2022;15(1):29. <https://dx.doi.org/10.1186/s13039-022-00607-z>
131. Wang W, Lu F, Zhang B, Zhou Q, Chen Y, Yu B. Clinical evaluation of non-invasive prenatal screening for the detection of fetal genome-wide copy number variants. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):253. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-022-02406-6>
132. Wu X, Li Y, Xie X, Su L, Cai M, Lin N, *et al.* Clinical review of noninvasive prenatal testing: experience from 551 pregnancies with noninvasive prenatal testing-positive results in a tertiary referral center. *J Mol Diagn* 2020;22(12):1469-75. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmoldx.2020.09.008>
133. Yang J, Wu J, Peng H, Hou Y, Guo F, Wang D, *et al.* Performances of NIPT for copy number variations at different sequencing depths using the semiconductor sequencing platform. *Hum Genomics* 2021;15(1):41. <https://dx.doi.org/10.1186/s40246-021-00332-5>
134. Yang L, Bu G, Ma Y, Zhao J, Rezak J, La X. Comparison of noninvasive prenatal screening for defined pathogenic microdeletion/microduplication syndromes and nonsyndromic copy number variations: a large multicenter study. *J Comp Eff Res* 2022;11(17):1277-91. <https://dx.doi.org/10.2217/cer-2022-0088>

Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités comme parties prenantes et pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail :

Organismes professionnels

Conseil national professionnel de génétique clinique, chromosomique et moléculaire

Conseil national professionnel de gynécologie-obstétrique et de gynécologie médicale

Conseil national professionnel de biologie médicale

Conseil professionnel de la radiologie française G4

Conseil national professionnel de santé publique et Société Française de santé publique

Conseil National Professionnel de maïeutique (CNP-Ma)

Collège de médecine générale

Collectif interassociatif autour de la naissance (CIANE)

Association pour la prévention des risques de la santé et le bien-être des enfants et des futurs parents (APSEF)

Trisomie 21 France

Associations de patients et d'usagers

Groupe de travail

Pr AYME Ségolène, généticienne épidémiologiste, Paris

Dr CABET Sara, imagerie pédiatrique et fœtale, Lyon

Dr CACHEUX Valère, Agence de Biomédecine, Saint Denis

Dr DRUART Luc, cytogénéticien, Paris

Mme ESCOBAR Sophie, Sage-femme, Annecy

Mme EVRARD Anne, expert usager, Lyon

Dr GOUMY Carole, cytogénéticienne, Clermont-Ferrand

Dr KLEINFINGER Pascale, cytogénéticienne, Paris

Dr LEVY-MOZZICONACCI Annie, Biologiste, Marseille

Dr SHOJAI Raha, gynécologue-obstétricien- échographiste, Marseille

Dr VASSY Carine, sociologue, Bobigny

Dr VIVANTI Alexandre, gynécologue-obstétricien, Antony

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Abréviations et acronymes

ABM	Agence de Biomédecine
ACLF	Association des cytogénéticiens de la langue française
ACPA	Analyse chromosomique par puce à ADN
ADNflic	ADN fœtal libre circulant
β-hCG	Hormone gonadotrophine chorionique humaine
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de dépistage prénatal
DGS	Direction Générale de la Santé
DPNI	Dépistage prénatal non invasif
FISH	Hybridation in situ par fluorescence
FP	Faux positif
HAS	Haute Autorité de santé
IMC	Indice de masse corporelle
IMG	Interruption médicale de grossesse
Mb	Mégabase
MSM	Marqueurs sériques maternels
OR	Odd Ratio
PAPP-A	Pregnancy-Associated Plasma Protein A
RCIU	Retard de croissance <i>in utero</i>
SA	Semaine d'aménorrhée
SAE	Signe d'appel échographique
T21	Trisomie 21
TAR	Trisomie autosomique rare
VPP	Valeur prédictive positive

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

