

Le dépistage prénatal non invasif (DPNI) : état des lieux

Noninvasive prenatal testing (NIPT) : state of the art

Donner C.¹ et Désir J.²

¹Service de Gynécologie-Obstétrique, ²Centre de Génétique humaine, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RESUME

La majorité des dépistages fœtaux concernent la détection des aneuploïdies et plus particulièrement de la trisomie 21 qui est l'anomalie chromosomique la plus fréquente. Le dépistage basé sur la détection de facteurs de risque a d'abord reposé uniquement sur l'âge maternel, puis a associé différents marqueurs sériques et la mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre de la grossesse. En 2008, les premières études publient la possibilité d'un dépistage des aneuploïdies par des techniques de séquençage à haut débit. Depuis, de nombreuses études décrivent la quantification de l'ADN circulant. Le DPNI atteint des sensibilité et spécificité pour la détection de la trisomie 21 respectivement de 99 et 99,5 %. Le taux de détection d'autres aneuploïdies comme la trisomie 18 et la trisomie 13 est également élevé : 96 % et 91 %. Le DPNI a d'abord été utilisé dans une population à risque, puis réalisé en population générale. Les limites du test, les échecs, les faux positifs sont mieux connus et analysés. La complexification des tests de dépistage à travers l'utilisation du DPNI et de son développement nécessite une information rigoureuse des femmes enceintes, des formations actualisées et renouvelées des médecins et sages-femmes ainsi qu'une collaboration étroite avec les généticiens. Ceci est d'autant plus crucial dans un contexte où le DPNI est remboursé en Belgique depuis le 1^{er} juillet 2017 et proposé de manière systématique. Le nombre de tests réalisés en un an est 6 fois supérieur à la moyenne annuelle réalisée précédemment.

*Rev Med Brux 2019 ; 40 : 111-6
Doi : 10.30637/2019.18-096*

ABSTRACT

Fetal screenings concern essentially the detection of aneuploidies and more particularly trisomy 21, which is the most frequent chromosomal anomaly. Screening based on the detection of risk factors was based solely on maternal age, and then associated with different serum markers and measurement of nuchal translucency in the first trimester of pregnancy. In 2008, the first studies published the possibility of screening for aneuploidies using next generation sequencing techniques. Since then, numerous studies describe the quantification of circulating DNA. NIPT achieves sensitivity and specificity for the detection of trisomy 21 respectively of 99 and 99.5 %. The detection rate of other aneuploidies such as trisomy 18 and trisomy 13 is also high: 96 % and 91 %. NIPT was first used in a population at risk and then in the general population. The limits of the test, the failures, and the false positives are better known and analyzed. The complexification of screening tests through the use of NIPT and its development requires rigorous information of pregnant women, updated and renewed training of doctors and midwives and close collaboration with geneticists. This is yet more crucial in a context where the NIPT has been reimbursed in Belgium since July 1, 2017, and systematically proposed. The number of tests carried out in one year is 6 times higher than the annual average carried out previously.

*Rev Med Brux 2019 ; 40 : 111-6
Doi : 10.30637/2019.18-096*

Key words : screening, non invasive prenatal test, aneuploidy

INTRODUCTION

Le dépistage anténatal a pour but entre autres de détecter des maladies sévères chez le fœtus. La majorité des dépistages fœtaux concernent la détection des aneuploïdies et plus particulièrement de la trisomie 21, qui est l'anomalie chromosomique la plus fréquente. Le dépistage basé sur la détection de facteurs de risque a d'abord reposé uniquement sur l'âge maternel, puis a associé différents marqueurs sériques et la mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre de la grossesse. Cela a permis de passer d'un taux de détection de 30 % à 80-90 % pour un taux de faux positifs stable de 5 %¹.

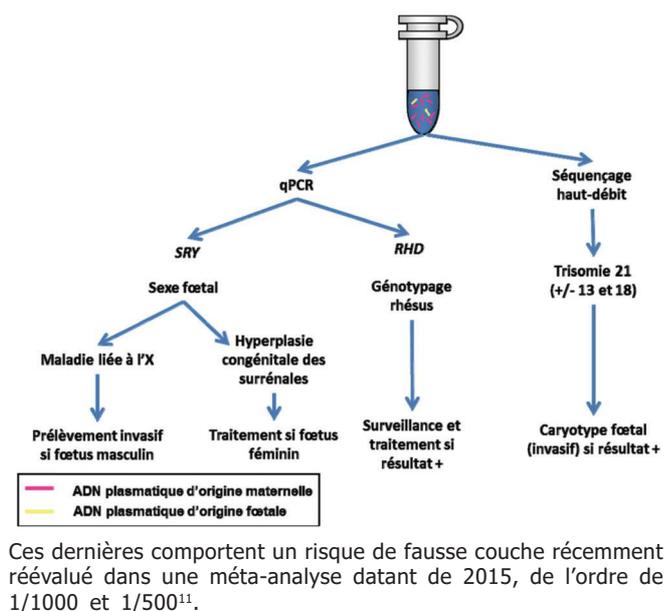
Depuis une trentaine d'années, plusieurs laboratoires ont tenté d'isoler des cellules fœtales dans le sang maternel. Cette recherche s'est heurtée à de nombreuses difficultés liées au faible nombre de ces cellules (1-2/ml de sang) et à la persistance de certaines d'entre elles des années après une première grossesse².

En 1997, l'équipe de Lo a démontré la présence d'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel³. De nombreux travaux réalisés depuis ont amené à une meilleure compréhension de la présence d'ADN et d'ARN dans le sérum des femmes enceintes. L'ADN d'origine fœtale est libéré essentiellement à partir des cellules cyto- et syncytiotrophoblastiques des villosités chorales. La présence de cet ADN ne devient détectable qu'à partir de la 5^e semaine d'aménorrhée⁴. Sa concentration augmente en fonction de l'âge gestationnel et cet ADN disparaît dans les heures qui suivent l'accouchement⁵. Les premières applications cliniques de cette découverte ont été la recherche dans le sérum maternel de gènes absents du génome maternel comme la présence de Rhésus ou du gène SRY⁶. La détermination du sexe fœtal dès la 10^e semaine d'aménorrhée est un outil utilisé dans le diagnostic de maladie génétique liée à X, pour proposer un diagnostic génétique moléculaire en cas de fœtus masculin ou instaurer un traitement. La détermination du génotype RhD fœtal a été proposée par l'équipe de Lo dès 1998⁷ dans le cadre de la prise en charge des problèmes liés à l'allo-immunisation maternelle.

LE DEPISTAGE PRENATAL NON INVASIF (DPNI)

En 2008, les premières études publient la possibilité d'un dépistage des aneuploïdies par des techniques de séquençage à haut débit^{8,9}. Depuis, de nombreuses études décrivent la quantification de l'ADN circulant. Cette approche repose sur le comptage d'ADN libre provenant de cellules maternelles et fœtales¹⁰. Les méthodes utilisées sont des techniques de séquençage à haut débit couplées à des analyses bio-informatiques. Ces techniques permettent le dépistage de la trisomie 21 et d'autres aneuploïdies. En cas de trisomie 21, par exemple, la quantité d'ADN provenant du chromosome 21 sera proportionnellement plus élevée que chez un fœtus non trisomique (figure).

Figure : DPNI principales indications
(Reproduit d'après Satron N, Sanlaville D, Schluth-Bolard C. Noninvasive Prenatal Tests: Advantages and Pitfalls. Rev Méd Périnat. 2016;8:3-8).



Le DPNI ou l'appellation " non invasif " souligne l'avantage de ce test par rapport aux méthodes dites " invasives " comme l'amniocentèse et la biopsie de villosités.

Le DPNI **reste cependant un test de dépistage**, le résultat n'étant pas certain à 100 %. Ces méthodes, d'abord utilisées dans une population à risque, ont été réalisées ensuite en population générale, pour laquelle la sensibilité et la spécificité de détection de la trisomie 21 sont respectivement de 99 et 99,5 %¹². Le taux de détection d'autres aneuploïdies comme la trisomie 18 et la trisomie 13 est également élevé, respectivement 96 % et 91 %.

LIMITES DU TEST - ECHECS ET FAUX POSITIFS

La fraction fœtale (10-15 %) est la proportion d'ADN fœtal par rapport à l'ADN plasmatisque¹³.

Lorsque la fraction fœtale est trop faible, il n'est pas possible d'obtenir un résultat fiable. La raison peut en être un âge gestationnel trop précoce, un surpoids maternel, l'origine ethnique, le tabagisme¹³. Une fraction fœtale d'au moins 4 % est nécessaire pour la réalisation du test. Le test peut être répété plus tard dans la grossesse pour tenter d'atteindre une fraction fœtale suffisante. Le résultat peut aussi être ininterprétable, l'analyse bio-informatique ne permettant pas toujours de conclure à la présence ou non d'une aneuploïdie. Ce taux d'échec est estimé de 1,3 à 2,8 %. Ce test ne permet pas à l'heure actuelle de détecter les triploïdies et les anomalies chromosomiques équilibrées. L'origine placentaire de l'ADN fœtal circulant explique les résultats faussement positifs en cas d'existence de mosaïques confinées au placentaire¹⁴.

Les grossesses gémellaires représentent une situation particulière, chaque jumeau participant à la fraction fœtale d'ADN présente dans le sérum maternel. Si le résultat est anormal, le DPNI ne permet pas de prédire quel jumeau est atteint. Lorsque les jumeaux sont monozygotes, leur génome est a priori identique. Lorsque les jumeaux sont dizygotes, la fraction fœtale correspondant au jumeau atteint peut être faible et le résultat faussement négatif. Les études rapportent un taux de détection plus faible dans le cadre des grossesses gémellaires. A l'inverse un résultat faussement positif peut être obtenu dans le cas des jumeaux évanescents¹⁵. La durée de persistance dans le sang maternel d'ADN provenant de la grossesse gémellaire arrêtée n'est pas connue avec précision ; cependant, des cas de persistance ont été rapportés jusqu'à 6 ou 7 semaines.

D'autres sources de faux positifs sont la présence de tumeurs maternelles bénignes ou malignes ou d'organes transplantés²⁰.

Cette possibilité de résultat faussement positif rend impérative la vérification du résultat du DPNI par un test invasif¹⁶.

DPNI CIBLE, NON CIBLE ET DECOUVERTES FORTUITES

La détection d'anomalies par gain (duplication) ou perte (délétion) de matériel chromosomique fœtal est possible, mais n'est pas proposée par tous les laboratoires ou kits commerciaux. Ces anomalies peuvent être associées à des syndromes cliniques plus ou moins sévères. La taille de l'anomalie chromosomique est inversement proportionnelle au nombre de lectures nécessaires (nombre de fragments analysés) et donc au coût de l'analyse. Le conseil génétique post-test communique ce type d'anomalies lorsqu'elles sont considérées comme techniquement valables et cliniquement utiles et sont en accord avec les recommandations de la Société belge de Génétique humaine (BeSHG) sur les tests prénataux non-invasifs¹⁷. Des anomalies chromosomiques maternelles, le plus souvent en mosaïque, des découvertes chromosomiques maternelles qui représentent un risque pour sa propre santé ou celle de ses enfants à plus ou moins long terme peuvent aussi être mises en évidence de façon fortuite^{17,18}.

Les résultats de l'étude TRIDENT menée en Hollande ont été publiés en 2018 : 41/2.527 cas (1,6 %) présentaient une anomalie chromosomique autre que les trisomies 21, 18, ou 13. Parmi ceux-ci, 25 % étaient d'origine fœtale, 55 % d'origine placentaire, 18 % d'origine inconnue et 2 % d'origine maternelle. Les auteurs concluent à l'intérêt pour un dépistage optimal et une prise en charge adéquate de pratiquer un DPNI non limitée aux seules trisomies fréquentes¹⁹.

DEVELOPPEMENTS DU DPNI

Les maladies monogéniques représentent une demande moins fréquente de diagnostic prénatal (5-6 % en France)²¹. La demande la plus fréquente d'un diagnostic anténatal pour ce type d'indication est la mucoviscidose (16 %).

Le diagnostic prénatal de maladies monogéniques implique la recherche de milliers de mutations différentes et donc une mise au point complexe tant d'un point de vue médical qu'économique. Différentes stratégies sont actuellement à l'étude : la détection d'un allèle muté *de novo* (exemple : achondroplasie), la détection d'un allèle paternel muté (exemple : maladie autosomique dominante à transmission paternelle, maladie autosomique récessive avec des mutations paternelle et maternelle différentes), des analyses qualitatives et quantitatives. Ces différentes méthodes nécessitent encore des études de fiabilité et de validation en clinique²².

L'isolement de cellules fœtales circulantes ou présentes au niveau du col utérin est à l'étude depuis de nombreuses années²³ et permettrait un diagnostic moléculaire non invasif précoce (dès 5 semaines de grossesse) directement chez le fœtus, évitant ainsi les découvertes fortuites chez la mère.

LE DPNI EN PRATIQUE

En pratique, la réalisation du test nécessite une prise de sang chez la mère et est possible dès 10-11 semaines d'aménorrhée. Des tubes spécifiques sont utilisés (STRECK® La Vista, Nebraska, États-Unis). Ils doivent être conservés à température ambiante. Quelle que soit l'indication du prélèvement, il s'agit d'une analyse génétique qui nécessite un conseil préalable. Le prélèvement doit donc être précédé d'une information concernant le test et l'implication des résultats obtenus, la nécessité de la confirmation d'un résultat anormal par un acte invasif comme la choriocentèse ou l'amniocentèse. A l'issue de la consultation, la femme enceinte signe un consentement et le médecin une attestation d'avoir délivré l'information.

Il est important de souligner que l'échographie reste un examen indispensable que le DPNI ne remplace pas, celui-ci dépistant uniquement des anomalies chromosomiques. Le dépistage échographique, permet de déceler de nombreuses autres anomalies (y compris des anomalies non génétiques).

LE DPNI – STRATEGIE D'APPLICATION

Le DPNI est accessible dans environ 90 pays à travers le monde²⁴. Cette diffusion du test a été largement promue par les firmes commerciales en raison de possibilités d'un marché très large. Le DPNI a d'abord été distribué en Asie puis par les Etats-Unis en 2011. Dès 2013, les offres ont été faites également en Europe, Moyen-Orient, Amérique du Sud et Afrique²⁵.

Deux stratégies sont actuellement proposées : soit le test est réservé et remboursé uniquement aux populations à risque (risque augmenté après un test de dépistage combiné, antécédents...) et les femmes qui souhaitent le pratiquer en dehors des critères doivent le payer elles-mêmes, soit il est proposé et remboursé à l'ensemble de la population.

La plupart des gouvernements ont choisi la 1^{ère} approche pour des raisons de coût de soins de santé, la Belgique est un des seuls pays à proposer depuis le 1^{er} juillet 2017 un remboursement pour toutes les femmes enceintes en première ligne. Depuis cette date, le nombre de DPNI pratiqués en Belgique a augmenté de façon spectaculaire : 47.450 tests de 2013 au 1^{er} juillet 2017 et 77.575 tests du 1^{er} juillet 2017 au 1^{er} juillet 2018²⁶.

IMPACT CLINIQUE, SOCIAL ET ETHIQUE DE L'UTILISATION DU DPNI

L'utilisation du DPNI diminue le recours à un acte invasif ce qui, même dans le cadre d'un risque plus faible qu'annoncé précédemment au vu des méta-analyses récentes¹¹, pourrait diminuer le nombre de fausses couches liées à la réalisation d'un test invasif. Plusieurs séries illustrent ce phénomène rapportant une diminution d'actes invasifs entre 40 et 60 %²⁷. Pour démontrer une diminution théorique du nombre de fausses couches, des études plus larges et sur une période plus longue seraient nécessaires. La valeur prédictive positive des actes invasifs augmente depuis l'introduction du DPNI. La diminution du nombre de gestes invasifs réalisés pourrait par ailleurs diminuer dans un futur proche l'expertise des équipes pour ces actes techniques et devrait entraîner une réflexion sur le nombre de centres de référence habilités à les réaliser.

Le conseil donné aux femmes enceintes est une procédure qui se déroule aux différentes étapes du dépistage²⁸. L'information qui précède le test peut être donnée par le personnel médical et paramédical de première ligne avec le support de feuillets d'informations. Le contenu de l'information doit être clair et précis pour éviter tout malentendu²⁹. Les objectifs du test et ses limites, les motifs des différentes étapes, les options après le test, les avantages et les inconvénients de chaque procédure, les contre-indications et les possibilités d'échecs doivent être clairement présentés³⁰.

En cas de résultat pathologique, celui-ci doit être validé par un diagnostic prénatal invasif et un conseil génétique doit être proposé aux futurs parents. Le conseil génétique les informe de la nature et des conséquences de la pathologie mise en évidence et des options de prise en charge qui se présentent à eux.

Jusqu'à l'apparition du DPNI, les tests proposés

en prénatal avaient dans un premier temps été validés dans le cadre de laboratoires de recherche dans un contexte académique. Le DPNI a été diffusé au départ exclusivement par des compagnies commerciales. Ceci explique en partie le manque de connaissance des cliniciens par rapport aux découvertes fortuites du DPNI.

Une étude qualitative récente montre l'insuffisance actuelle des informations données aux femmes enceintes concernant le DPNI. Sur trente-huit femmes interrogées, 20 soulignent l'information imparfaite donnée par les professionnels comme si eux-mêmes n'étaient pas suffisamment informés " *Je n'étais pas certaine que mon docteur s'y connaissait vraiment, ce qui ne m'a pas aidée* "³¹. Il est pourtant fondamental d'informer les femmes enceintes des résultats possibles que peut donner un DPNI. Cet aspect est mis en exergue par Bianchi dans un article publié dans Nature en 2015. Elle cite un exemple caricatural de ce qui peut survenir lors d'un DPNI. Une femme effectue une prise de sang pour exclure chez son fœtus une trisomie 21. Une semaine plus tard, on lui téléphone pour lui conseiller une amniocentèse pour mieux comprendre les résultats obtenus. Quand le conseiller rappelle, il lui dit que son fœtus est en bonne santé mais qu'elle devrait être dépistée pour un cancer³². A d'autres, il est possible d'annoncer une anomalie des chromosomes sexuels, une anomalie chromosomique dont elles ignoraient être porteuses. Une étude datant de 2014³³ observe que 6 % des femmes qui reçoivent un résultat inhabituel interrompent leur grossesse sans souhaiter d'investigations complémentaires. Les notions d'information et de consentement éclairé sont donc cruciales.

Les implications sociales et éthiques du DPNI sont nombreuses, même si elles ne sont pas nécessairement neuves et rejoignent celles du dépistage et du diagnostic anténatal en général. Elles méritent d'être réexaminées à la lumière de ce nouveau test non invasif, facile à réaliser et populaire. Le risque paradoxal d'une généralisation du test est qu'il soit banalisé et que les informations pré-test soient incomplètes. Indépendamment de la nécessité de formations actualisées des équipes soignantes, ces informations prennent du temps. Ce facteur essentiel à une prise en charge de qualité est souvent mis à mal dans un contexte de contrainte de " rentabilité " des soins de santé. Une étude récente, parue en 2014, montre que les femmes les mieux informées pour lesquelles les soignants consacrent le temps nécessaire à répondre à leurs questions sont finalement celles qui recourront à moins de tests de dépistage que celles qui ont reçu des explications sommaires, elles comprendront également plus facilement les résultats et les explications post-test avec moins d'anxiété. Les auteurs concluent qu'en plus de l'intérêt humain indéniable à donner des explications individualisées et adaptées à chaque femme enceinte, prendre le temps d'informer aurait peut-être aussi un intérêt financier³⁴.

CONCLUSION

Le dépistage prénatal non-invasif d'anomalies chromosomiques offre aux couples l'opportunité de disposer d'informations pertinentes sur la possibilité d'une pathologie fœtale et devrait mener à une amélioration du dépistage prénatal. Le DPNI possède comme avantage par rapport aux techniques existantes de diminuer le nombre de cas faussement négatifs et de réduire le nombre de diagnostics invasifs (biopsies de villosités chorales et amniocentèses).

Le DPNI est, depuis un an en Belgique, proposé systématiquement à toutes les femmes enceintes dans la procédure du dépistage prénatal. Cette méthode non invasive et sans risque, tant pour le fœtus que pour la femme enceinte, peut être réalisée dès la fin du premier trimestre de la grossesse et doit être validée par un diagnostic prénatal invasif en cas de résultat pathologique et après un conseil génétique aux futurs parents.

Le développement du DPNI doit impérativement comprendre une meilleure formation de l'ensemble des professionnels autour de la grossesse, une meilleure information des femmes enceintes et de leurs partenaires, un registre exhaustif des résultats anormaux, du suivi des grossesses et des enfants. En respectant ces conditions, il sera possible de bénéficier, comme le conclut Bianchi dans son article publié en 2015, des avantages et des progrès extraordinaires de ces techniques sans uniquement augmenter l'anxiété de milliers de femmes.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin n°77: screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol.* 2007;109:217-27.
2. Herzenberg LA, Bianchi DW, Schröder J, Cann HM, Iverson GM. Fetal cells in the blood of pregnant women: detection and enrichment by fluorescence-activated cell sorting. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1979;76(3):1453-5.
3. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, Wainscoat JS. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet.* 1997;350:485-7.
4. Guibert J, Benachi A, Grebille AG, Ernault P, Zorn JR, Costa JM. Kinetics of SRY gene appearance in maternal serum: detection by real time PCR in early pregnancy after assisted reproductive technique. *Hum Reprod.* 2003;18:1733-6.
5. Lo YM, Zhang J, Leung TN, Lau TK, Chang AM, Hjelm NM. Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma. *Am J Hum Genet.* 1999; 64:218-24.
6. Costa JM, Benachi A, Gautier E. A new strategy of prenatal diagnosis in X-linked disorders. *N Eng J Med.* 2002;346:1502.
7. Lo YM, Hjelm NM, Fidler C, Sargent IL, Murphy MF, Chamberlain PF *et al.* Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma. *N Engl J Med.* 1998;339:1734-8.
8. Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR. Non invasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:162666-71.
9. Lo Y, Chiu R. Non invasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidies by maternal plasma nucleic acid analysis. *Clin Chem.* 2008;105(54):461-6.
10. Chiu RW, Akolekar R, Zheng YW, Leung TY, Sun H, Chan KC *et al.* Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *BMJ.* 2011;11:c7401.
11. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):16-26.
12. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45:249-66.
13. Ashoor G, Syngelaki A, Poon LC, Rezende JC, Nicolaides KH. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41:26-32.
14. Wang JC, Sahoo T, Schonberg S, Kopita KA, Ross L, Patek K *et al.* Discordant noninvasive prenatal testing and cytogenetic results : a study of 109 consecutive cases. *Genet Med.* 2015;17:234-6.
15. Grömminger S, Yagmur E, Erkan S, Nagy S, Schöck U, Bonnet J *et al.* Fetal Aneuploidy detection by Cell-Free DNA sequencing for multiple pregnancies and quality issues with vanishing twins. *J Clin Med.* 2014;3:679-92.
16. Grati FR, Malvestiti F, Ferreira JC, 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.
17. Belgian Society for Human Genetics. (Consulté le 20/09/2018). Belgian guidelines for managing incidental findings detected by nipt. [Internet]. http://www.beshg.be/download/guidelines/BELGIAN_GUIDELINES_FOR_MANAGING_INCIDENTAL_FINDINGS_DETECTED_%20BY_NIPT_20171221.pdf
18. Wang Y, Chen Y, Tian F, Zhang J, Song Z, Wu Y *et al.* Maternal mosaicism is a significant contributor to discordant sex chromosomal aneuploidies associated with non invasive prenatal testing. *Clin Chem.* 2014;60:251-9.
19. Van Opstal D, van Maarle MC, Lichtenbelt K, Weiss MM, Schuring-Blom H, Bholra SL *et al.* Origin and clinical relevance of chromosomal aberrations other than the common trisomies detected by genome-wide NIPS: results of the TRIDENT study. *Genet Med.* 2018;20(5):480-5.
20. Bianchi DW, Chudova D, Sehnert AJ, Bhatt S, Murray K, Prosen TL *et al.* Noninvasive Prenatal Testing and Incidental Detection of Occult Maternal Malignancies. *JAMA.* 2015;314(2):162-9.
21. Bilan diagnostique prénatal ABM 2013 : http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2014/donnees/diagprenat/01-diag_prenat/synthese.htm.
22. Vincent MC. Noninvasive Prenatal Diagnosis and Monogenic Diseases: What Is Available? *Rev. Méd. Périnat.* 2016;8:18-25.
23. Steele CD, Wapner RJ, Smith JB, Haynes MK, Jackson LG. Prenatal diagnosis using fetal cells isolated from maternal peripheral blood: a review. *Clin Obstet Gynecol.* 1996;39(4):801-13.

24. Minear MA, Lewis C, Pradhan S, Chandrasekharan S. Global perspectives on clinical adoption of NIPT. *Prenat Diagn.* 2015;35:959-67.
25. Chandrasekharan S, Minear MA, Hung A, Allyse M. Noninvasive prenatal testing goes global. *Sci Transl Med.* 2014;6:231fs15.
26. BeSHG workgroup on Prenatal Testing, oral communication, 2018 sept.
27. Martínez-Payo C, Bada-Bosch I, Martínez-Moya M, Pérez-Medina T. Clinical results after the implementation of cell-free fetal DNA detection in maternal plasma. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(8):1369-76.
28. Devers PL, Cronister A, Ormond KE, Facio F, Brasington CK, Flodman P. Noninvasive prenatal testing/noninvasive prenatal diagnosis: the position of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns.* 2013;22(3):291-5.
29. Gregg AR, Skotko BG, Benkendorf JL, Monaghan KG, Bajaj K, Best RG *et al.* Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2016;18(10):1056-65.
30. Benn P, Borell A, Chiu R, Cuckle H, Dugoff L, Faas B *et al.* Position statement from the Aneuploidy Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. *Prenat Diagn.* 2013;33(7):622-9.
31. Vanstone M, Cernat A, Jeff Nisker, Schwartz L. Women's perspectives on the ethical implications of non-invasive prenatal testing: a qualitative analysis to inform health policy decisions. *BMC Med Ethics.* 2018;19(1):27.
32. Bianchi DW. Pregnancy: Prepare for unexpected prenatal test results. *Nature.* 2015;522(7554):29-30.
33. Dar P, Curnow KJ, Gross SJ, Hall MP, Stosic M, Demko Z *et al.* Clinical experience and follow-up with large scale single-nucleotide polymorphism- based noninvasive prenatal aneuploidy testing. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 211:527.e1-e17.
34. Kuppermann M, Pena S, Bishop JT, Nakagawa S, Gregorich SE, Sit A *et al.* Effect of enhanced information, values clarification, and removal of financial barriers on use of prenatal genetic testing: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(12):1210-7.

Correspondance :

C. DONNER
 Hôpital Erasme
 Service de Gynécologie-Obstétrique
 Route de Lennik, 808
 1070 Bruxelles
 E-mail : catherine.donner@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 24 octobre 2018, accepté dans sa version définitive le 20 décembre 2018.