

Le point sur le dépistage prénatal non invasif

Dr WAWRZYNIEC RIEDER^a et Pr YVAN VIAL^a

Rev Med Suisse 2019; 15: 1914-9

Le dépistage anténatal de la trisomie 21 a subi durant ces dernières années des changements importants suite à l'introduction de tests non invasifs. Les cliniciens ont rapidement dû adapter leur pratique, notamment sur le plan du conseil anténatal, alors que sur le plan plus large de la population, de nouvelles stratégies et recommandations de dépistage ont été mises en place. Cet article revoit les notions de base du dépistage anténatal en y intégrant l'utilisation du dépistage non invasif par l'ADN fœtal libre circulant.

Update on non invasive prenatal screening

Following the introduction of non-invasive tests, antenatal screening for trisomy 21 underwent important changes. Clinicians had to rapidly adapt their practice, especially in the field of antenatal counseling. On a population wide scale, new strategies and guidelines have been implemented. This article reviews the basic concepts of antenatal screening, including the use of non-invasive cell-free fetal DNA testing.

INTRODUCTION

En Suisse, le dépistage prénatal est proposé systématiquement lors du suivi de grossesse mais doit rester un libre choix pour les parents. Jusqu'en 2012, où la pratique du dépistage non invasif (DPNI) est devenue possible, le dépistage combiné du premier trimestre (également appelé «test du premier trimestre») était le standard. L'implémentation d'un test plus performant basé sur une simple prise de sang pose un défi important. Dans ce contexte, la Suisse fut pionnière en intégrant, sous certaines conditions, le remboursement du test non invasif dans une stratégie globale de dépistage.

LES STANDARDS DU DÉPISTAGE

Les trisomies 21 (T21), trisomies 18 (T18) et trisomies 13 (T13) représentent les anomalies génétiques les plus fréquentes et sont associées à une mortalité et morbidité majeures. Dès lors, les différentes stratégies de dépistage mises en place depuis plus de 40 ans, qu'elles soient basées sur des facteurs de risque, des marqueurs biologiques ou l'échographie, ont eu pour but d'identifier les patientes les plus à risque.

Historiquement, une amniocentèse était proposée aux femmes de 35 ans et plus (environ 5% de la population des

années 70) mais elle ne permettait le diagnostic que de 30-50% des trisomies 21, la majorité des enfants trisomiques naissant de mères plus jeunes.

Dans les années 80, le triple test sanguin fit son apparition (dosage de l'Alpha Foeto Protéine, h-hCG libre, œstriol) suivi dans les années 90 par le dépistage combiné associant l'échographie (mesure de la clarté nucale (CN) et de la longueur cranio-caudale) et des paramètres biochimiques (dosages de la PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein-A) et de la β -hCG). Le risque de trisomie 21 croissant avec l'augmentation de l'âge maternel, la mesure de la CN et du taux de β -hCG et avec la diminution du taux de PAPP-A. Ce dépistage combiné au premier trimestre de grossesse permet la détection anténatale de 80-90% de T21 et d'environ 75% des T13 et T18 pour un taux de faux positifs de 5%. L'utilisation de marqueurs échographiques supplémentaires tels que l'absence d'os nasal, un flux diastolique rétrograde de l'onde A du ductus venosus (DV) et une régurgitation de la valve tricuspide, plus fréquemment présents chez les fœtus trisomiques, ont permis d'améliorer légèrement les performances du test mais surtout de diminuer de moitié le taux de faux positifs (**tableau 1**).¹ Les parturientes dont le résultat est considéré à haut risque (seuil > à 1/380 en Suisse) se voient proposer un examen diagnos-

TABLEAU 1		Performance des différentes méthodes de dépistage de la trisomie 21 en cas de grossesse unique
-----------	--	------------------------------------------------------------------------------------------------

AM: âge maternel; CN: clarté nucale; β -hCG: β -human chorionic gonadotrophin; PAPP-A: Pregnancy Associated Plasma Protein; DV: ductus venosus; α -FP: alfa Foeto Protein; uE3: unconjugated Estriol.

Méthodes de dépistage	Taux de détection (%)	Taux de faux positifs (%)
AM	30	5
Premier trimestre		
AM + Clarté Nucale	75 - 80	5
AM + PAPP-A + β -hCG	60 - 70	5
AM + CN + PAPP-A + β -hCG (dépistage combiné)	85 - 95	5
Dépistage combiné + os nasal/ DV / flux valve tricuspide	93 - 96	2,5
Deuxième trimestre		
AM + α FP + β -hCG + uE3 (triple test)	65 - 70	5
Tout âge gestationnel		
Dépistage prénatal non invasif	99,7 (IC 95%: 99,1-99,9)	0,04 (IC 95%: 0,02-0,07%)

^a Service de gynécologie-obstétrique, Département femme-mère-enfant, CHUV, 1011 Lausanne
wawrzy.rieder@chuv.ch

Traitement de l'anémie ferriprive
avec acide folique en prévention:

Duofer[®] Fol

Seule préparation combinée enregistrée
à contenir **69 mg de fer bivalent**
et **0,4 mg d'acide folique**

- **Association de deux sels ferreux**
fumarate de fer 175 mg et
gluconate de fer 100 mg
- **300 mg vitamine C**
ce qui favorise l'assimilation
du fer
- **Sans lactose, gluten,
gélatine, sucre, ingrédients
animaux, colorant artificiel**

Admis aux caisses-maladies



Duofer[®] Fol, C: acide folique, fumarate de fer, gluconate de fer, vitamine C. I: prophylaxie et traitement d'une anémie ferriprive avec besoin accru en acide folique.
P: 1 à 2 cps. pelliculés par jour. CI: surcharge en fer, troubles de l'utilisation du fer, hypersensibilité à l'un ou plusieurs des composants du médicament, anémies non ferriprives,
intolérance, maladies hépatiques et rénales graves. EI: légers troubles gastro-intestinaux; rare: hypersensibilité, réactions allergiques. IA: antifoliques, antiépileptiques,
contraceptifs, analgésiques administrés au long cours, tétracyclines, antiacides à base de sels d'aluminium ou de magnésium, zinc, cholestyramine, pénicillamine, sels d'or,
biphosphonates. E: 40 et 100 comprimés pelliculés. Liste D. 10/2012. Vous trouverez de plus amples informations sur www.swissmedinfo.ch.
Andreabal SA, Binningerstrasse 95, 4123 Allschwil, Tél. 061 271 95 87, Fax 061 271 95 88, www.andreabal.ch



Andreabal SA, 4123 Allschwil
www.andreabal.ch

tique par ponction de villosités chorales (PVC) ou amniocentèse. Ces examens comportent toutefois un risque de perte de la grossesse évalué à 1/450 et 1/900 respectivement.²

DÉPISTAGE PRÉNATAL NON INVASIF (DPNI) – LES BASES TECHNIQUES

Chez la femme enceinte, des fragments d'ADN provenant de cellules trophoblastiques apoptotiques sont présentes dans la circulation maternelle et représentent le plus habituellement le génotype fœtal.³ Environ 10% d'ADNlc (ADN libre circulant) proviennent du fœtus, le reste étant d'origine maternelle. Le principe du DPNI repose sur la détection de l'excès d'ADNlc fœtal provenant d'un chromosome donné (xp 21) afin de déterminer si une aneuploïdie est présente. En une quinzaine d'années, cette découverte a été appliquée et commercialisée dans la pratique clinique permettant le dépistage des T21, T13 et T18.

PERFORMANCE DU DPNI POUR LE DÉPISTAGE DES TRISOMIES 21, 18 ET 13

Lors de grossesses uniques, que ce soit dans une population générale ou à haut risque, le DPNI a démontré des performances supérieures aux méthodes conventionnelles de dépistage. Sa sensibilité varie en fonction du chromosome testé. Une méta-analyse rapporte qu'elle est de 99,7% (IC 95%: 99,1-99,9%) pour la T21, 97,9% (IC 95%: 94,9-99,1%) pour la T18 et 99% (IC 95%: 65,8-100%) pour la T13 avec des taux de faux positifs à 0,04%.⁴ La performance élevée du test diminue le nombre de patientes classées à risque et le besoin d'un examen invasif.

La valeur prédictive positive (VPP) d'un test, c'est à dire la probabilité qu'une maladie soit réellement présente après un résultat positif, dépend de la prévalence de l'anomalie dans la population ciblée et sera plus élevée dans une population où la pathologie est fréquente (population à haut risque). Dans le cas spécifique du dépistage anténatal, la VPP correspond au risque pour un fœtus d'être réellement porteur de trisomie après un DPNI positif. Pour la T21, la VPP varie entre 46 et 90% selon les études.

Les données sur la performance du DPNI dans les grossesses gémellaires sont moins nombreuses. Une revue de plus de 3700 grossesses estime la sensibilité à 98,2% (IC 95%: 83,2-99,8%) pour un taux de faux positifs à 0,05% pour la T21. Ces performances s'approchent de celles du DPNI dans les grossesses uniques et dépassent celles d'un dépistage combiné classique. L'incidence des T18 et T13 étant beaucoup plus basse, la performance du DPNI pour ces pathologies ne peut être établie avec précision pour les grossesses gémellaires.⁵ Il est important de comprendre que le DPNI ne donne qu'une estimation globale du risque mais ne permet pas un calcul individuel des probabilités pour chaque fœtus comme c'est le cas du dépistage combiné basé sur l'échographie et la mesure de la CN. En cas de grossesse bichoriale, dans la mesure où

^a Deux populations de cellules avec un matériel génétique différent coexistent au sein du même individu.

l'information génétique peut différer entre les deux jumeaux, un diagnostic invasif des deux fœtus est nécessaire. Enfin, dans le cas particulier de la perte d'un fœtus (*vanishing twin*), le DPNI n'est pas recommandé car la fraction d'ADNlc provenant du trophoblaste du jumeau décédé rend impossible l'interprétation des résultats.

AUTRES APPLICATIONS

Alors que le dépistage des T21, T18 et T13 a largement fait ses preuves, d'autres applications du DPNI commencent à voir le jour, questionnant tant la performance et la validité du test que de sa réelle utilité clinique pouvant s'inscrire dans une stratégie de dépistage globale.⁶

DPNI des chromosomes sexuels

L'intégration du dépistage des chromosomes sexuels dans le DPNI pose un certain nombre de questions qui devront être abordées avec les parents avant d'être pratiquée. Si la détection des génotypes masculin et féminin est fiable, il n'en est de loin pas le cas lors de la découverte fortuite d'anomalies des chromosomes sexuels (45Xo, 47XXX, 47XXY, 47XYY). La sensibilité du dépistage du syndrome de Turner (45Xo) est de 95,8% (IC 95%: 70,3-99,5%) mais un risque élevé ne se confirme à l'amniocentèse que dans 27% des cas en raison principalement d'une incidence élevée de mosaïques^a placentaires et plus rarement de mosaïque d'origine maternelle.⁴ En l'absence de signes échographiques, l'expression phénotypique est très variable, ce qui rend l'utilité clinique de ce dépistage discutable même si un diagnostic précoce permet l'instauration d'un traitement par hormone de croissance et un suivi postnatal approprié.⁷

DPNI DANS LES SYNDROMES MICRODÉLÉTIONNELS

Il est aujourd'hui possible de rechercher plusieurs syndromes microdélétionnels (**tableau 2**). Bien que la technologie permette la détection de ces anomalies par le séquençage de l'ADNlc, il faut comprendre les limitations d'une telle approche dans une pratique de dépistage. Dans l'ensemble, les syndromes microdélétionnels ne représentent que 1-2%

TABLEAU 2		Exemples de syndromes microdélétionnels disponibles au dépistage par DPNI
Syndrome	Mutation connue	Incidence
Di George	Del 22q11.2	1/2000 - 1/4000
Prader-Willi	Del 15q11.2 - q13	1/25 000
Angelman	Del 15q11.2 - q13 (60-75% des cas)	1/10 000 - 1/20 000
Wolf-Hirschhorn	Del distale 4p	1/50 000
Cri-du-chat	Del distale 5p	1/15000 - 1/50 000
Jacobsen	Del distale 11q	1/100 000
Langer-Giedion	Del distale 8q24.1	< 1/1 000 000
Délétion 1p36	Del 1p36	1/5000 - 1/10 000

des anomalies génétiques et individuellement, l'incidence de chacune de ces mutations varie entre 1/2000 – 1/50000. Ainsi, la VPP de chacune de ces recherches est très faible, menant très souvent à un résultat faussement positif. Comme pour les anomalies des chromosomes sexuels, le spectre phénotypique en cas de mutation peut être extrêmement variable incluant des individus peu ou pas symptomatiques. Ceci pose une importante question éthique quant au dépistage systématique de ces mutations.^{8,9}

DPNI DANS LES ANEUPLOÏDIES RARES

Bien qu'ayant une importance clinique en termes de morbidité périnatale (fausses couches, mort in utero, retard de croissance), les *aneuploïdies autosomiques rares* (autres que T21, T18 et T13) ne représentent qu'une minime fraction de toutes les anomalies chromosomiques. Elles surviennent le plus souvent sous forme de mosaïques et peuvent n'être que confinées au placenta rendant la prédiction du phénotype difficile et le conseil anténatal compliqué.

En conclusion, en l'absence d'études suffisantes pour confirmer la fiabilité du dépistage d'anomalies subchromosomiques ou d'aneuploïdies rares, la plupart des sociétés scientifiques spécialisées (y compris la Société suisse de gynécologie et obstétrique) ne recommandent pas leur recherche.^{8,10}

LES CAUSES D'ÉCHEC DU DPNI: FAUX POSITIFS, FAUX NÉGATIFS ET TESTS NON CONCLUSIFS

Faux positifs

Des résultats de DPNI faux positifs surviennent dans moins de 0,1% des cas. De multiples causes d'origine fœtale, placentaire ou maternelle ont été identifiées (**tableau 3**). Dans la mesure où l'ADNlc provient du trophoblaste et non directement du fœtus, des cas de mosaïque placentaire peuvent être mis en évidence (2%). Dans cette condition, le fœtus et le placenta ne partagent en effet pas la même information génétique et il arrive qu'une anomalie chromosomique ne soit confinée qu'au seul placenta ou fœtus. Grand nombre de cas

TABLEAU 3		Causes d'échec de DPNI
Faux positifs		
<ul style="list-style-type: none"> • Mosaïque confinée au placenta: aneuploïde placentaire, euploïdie fœtale • Grossesse gémellaire avec décès précoce d'un embryon/fœtus: présentation typique avec discordance au niveau des organes génitaux externes (DPNI avec chromosome Y mais phénotype féminin) • Anomalies maternelles de découverte fortuite: anomalie chromosomique/mosaïque maternelle (45X, trisomies autosomales), myomes • Cancer maternel: y penser dans les cas où des trisomies multiples sont suspectées • Antécédent de greffe d'organe (receveur) • Maladies maternelles: déficit vit. B12, cholestase gravidique, maladies autoimmunes 		
Faux négatifs		
<ul style="list-style-type: none"> • Mosaïque fœtale vraie: euploïdie placentaire et aneuploïde fœtale 		
Résultats non interprétables		
<ul style="list-style-type: none"> • Fraction fœtale basse: obésité, grossesse multiples, traitement médicamenteux (héparine) 		

sont également causés par la présence de pathologies maternelles, qu'elles soient connues (myomes, maladies auto-immunes, déficits vit. B12, prise médicamenteuse), ou non (cancers, mutations maternelles découvertes fortuitement). La présence de faux positifs est la raison principale pour laquelle un résultat pathologique du DPNI doit en toutes circonstances être confirmé par un caryotype.

Faux négatifs

Le risque pour un couple qui reçoit un résultat «négatif» d'avoir un fœtus trisomique est extrêmement faible. Pour exemple, si toutes les femmes en Suisse optaient pour le DPNI comme dépistage primaire, un résultat faussement négatif surviendrait tous les 6 ans environ.

Résultat non interprétables (no call)

Il est important de comprendre la notion de fraction fœtale (FF) qui correspond au pourcentage d'ADNlc fœtal présent dans le plasma par rapport à l'ADNlc d'origine maternelle. Durant la grossesse, cette FF avoisine 10-12%. Une FF trop basse est la cause la plus fréquente de résultats non interprétables. En règle générale, un taux d'au moins 4% est nécessaire pour une interprétation correcte des résultats. La FF est influencée par des facteurs tels que l'âge gestationnel, la méthode de conception (FIV), le poids maternel et la prise de certains médicaments (héparines).

La nulliparité, les grossesses bichoriales, un âge gestationnel précoce, l'origine ethnique (Afrique, Asie du sud) et des taux faibles de PAPP-A et hCG sont des facteurs de risque d'échec de DPNI.^{11,12} Enfin, certaines aneuploïdies, telles que la triploïdie ou la T13, sont associées à des taux plus élevés des résultats non interprétables.

Répéter le DPNI suite à un résultat non interprétable paraît raisonnable dans la mesure où un second test donnera un résultat valable chez une patiente sur deux environ. En cas de nouvel échec, le DPNI ne doit plus être refait et un examen invasif discuté avec la patiente.

LES DIFFÉRENTES STRATÉGIES D'IMPLÉMENTATION DU DPNI

Suite à la commercialisation non contrôlée du DPNI en Europe, la question de son implémentation a été primordiale. Il s'agit du test de dépistage le plus performant existant mais dont le coût très élevé est difficilement justifiable au niveau politique. Deux options principales s'offrent aux autorités sanitaires.

Dépistage primaire

Dans ce modèle, le DPNI est proposé aux femmes qui le souhaitent comme premier examen de dépistage. Il s'agit alors d'un dépistage universel appliqué à l'ensemble de la population, haut et bas risques confondus. Cela permet, la détection d'un plus grand nombre de fœtus porteurs de trisomies mais au prix d'une escalade significative des coûts du dépistage. Le dépistage primaire a été adopté en 2017 par la Belgique et la Hollande.¹³ En Suisse, dans l'hypothèse que 90% des partu-

rientes choisissent cette méthode, le coût national du dépistage s'élèverait aujourd'hui à près de 40 millions de francs.

Bien que techniquement réalisable, un test précoce dès 8 semaines d'aménorrhée (SA) n'est pas nécessairement judicieux en raison d'un risque plus élevé de résultat non conclusif, de risque de fausses couches à ce stade précoce ainsi que de l'impossibilité d'effectuer une PVC avant le début du second trimestre. Enfin, l'adoption du dépistage primaire ne doit pas remettre en question la place de l'échographie du premier trimestre, primordiale dans la détection de 50% des malformations fœtales sévères à cet âge de grossesse.

Dépistage secondaire et modèle contingent

C'est la stratégie choisie en Suisse dès 2015, soumettant son remboursement par les caisses-maladie à un risque du dépistage du premier trimestre supérieur à 1/1000. Ce modèle met en balance les bénéfices d'un test plus performant tout en minimisant les coûts du dépistage. Si l'échographie du premier trimestre ne met pas en évidence d'anomalies structurales et que la CN est inférieure au 95e percentile, le dépistage combiné est effectué.¹⁰ A la suite de ce dépistage, la majorité des patientes ont un dépistage à bas risque (< 1/1000) et bénéficient du suivi habituel de grossesse. À l'opposé, les patientes à très haut risque (> 1/10) se voient d'emblée proposer un examen invasif. Dans ce groupe, le risque d'une anomalie chromosomique majeure avoisine les 50%, dont 4,6% ne pouvant être détectés à l'aide du DPNI.¹⁴ Les grossesses à *risque intermédiaire* (1/10 – 1/1000) peuvent bénéficier d'un DPNI et si son résultat est à faible risque, éviter un geste invasif risqué. En dehors de ces indications, les femmes, qui le souhaitent et acceptent d'en assumer personnellement le coût, peuvent effectuer le DPNI à tout moment.

Dans le modèle Suisse, le diagnostic invasif reste remboursé par l'assurance maladie au-delà d'un risque supérieur à 1/380 au dépistage combiné et cette option devrait dans tous les cas être discutée avec les patientes.

POURQUOI LE DPNI NE REMPLACE PAS LES EXAMENS INVASIFS?

Bien que ses performances soient largement supérieures à celles des méthodes conventionnelles, le DPNI reste un test de dépistage. Ses résultats, faux positifs et faux négatifs, nécessitent un examen diagnostique de confirmation. En fonction de l'âge gestationnel, une ponction des villosités chorales (dès 12 SA) ou une amniocentèse (dès 15-16 SA) sont proposées. Dans les situations à haut risque de mosaïque confinée au placenta (T13, monosomie X), l'amniocentèse plutôt que la PVC devrait être discutée.

Le risque lié aux examens invasifs est corrélé au type de procédure mais également à l'expérience de l'opérateur, l'âge gestationnel et les taux de fausses couches dans la population générale. Il semble que le nombre de pertes fœtales imputables aux examens invasifs, longtemps estimé entre 0,5 et 1%, est surestimé. La méta-analyse publiée par Akolekar et coll. retrouve un taux de pertes fœtales de 0,11% (1 sur 900) pour les amniocentèses et 0,22% (1 sur 450) pour les PVC.²

TABLEAU 4	Recommandations pour le conseil prétest en cas de DPNI
------------------	---------------------------------------------------------------

DPNI: dépistage prénatal non invasif; SA: semaines d'aménorrhée; VPP: valeur prédictive positive.

- 1 Le test est optionnel (et remboursé par les caisses maladie sous condition)
- 2 Définir la notion de dépistage et préciser qu'il ne s'agit pas d'un test diagnostique
- 3 Discuter des pathologies recherchées lors du test: trisomies 21, 18 et 13, chromosomes sexuels (si testé)
- 4 Discuter le format sous lequel le résultat sera fourni: «haut risque», «bas risque», échelle numérique (ex: 1/10000) ...
- 5 Discuter la performance du test ainsi que le risque de faux positifs/négatifs et la VPP
- 6 Parler des limitations du test: toutes les conditions génétiques ou même tous les chromosomes ne sont pas testés
- 7 Recommander que tout test positif soit confirmé par un examen invasif
- 8 Discuter du meilleur moment pour effectuer le test (le test peut être effectué à tout moment à partir de 10 SA, pas nécessairement à 10 SA!)

(Adapté de réf. 15).

PERSPECTIVES

L'avènement rapide du séquençage de l'ADNc en tant que technique de dépistage anténatal pose un certain nombre de défis. En ayant accès à un test aussi performant, les femmes pourraient ne pas pleinement prendre conscience des limitations de l'examen. Ainsi, le conseil donné aux patientes nécessite pour le médecin de plus en plus de temps, de ressources et une mise à jour constante des connaissances afin d'offrir une information pertinente permettant un choix éclairé. Le **tableau 4** regroupe les points indispensables à discuter lors du conseil anténatal.

Chaque année, le DPNI permet le dépistage de nouvelles pathologies. Avec la possibilité technique de détecter des maladies liées à des mutations de gènes spécifiques (par exemple: hyperplasie congénitale des surrénales, hémophilie A) ou d'effectuer le séquençage du génome fœtal entier, il est fort probable que l'utilisation du DPNI s'étende plus encore à l'avenir. Il existe un risque que ces tests fassent leur apparition sur le marché avant même que leur utilité clinique n'ait pu être démontrée et utilisée en clinique, avant tout sur des bases commerciales.

CONCLUSION

Longtemps, la recherche de la T21 a été au centre de la prise en charge du dépistage prénatal. Les progrès significatifs dans le domaine de la génétique ont non seulement permis d'améliorer les performances du dépistage mais ont également rendu possible la recherche d'autres anomalies génétiques. Actuellement, le DPNI des trisomies les plus communes fait partie de notre pratique clinique quotidienne. Il est probable que le spectre des pathologies dépistées s'élargisse encore dans les prochaines années. Ainsi, l'éducation continue des acteurs de la santé sera à l'avenir un défi majeur afin de permettre un conseil prénatal adéquat et une prise en charge médicale optimale.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

- 1 Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31:7-15.
- 2 Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, et al. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:16-26.
- 3 Lo YMD, Corbetta N, Chamberlain PF, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997;350:3.
- 4 * Gil MM, Accurti V, Santacruz B, et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis: cell-free DNA in screening for aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50:302-14.
- 5 *Gil MM, Galeva S, Jani J, et al. 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;53:734-42.
- 6 Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. *Bol Oficina Sanit Panam* 1968;65:281-393.
- 7 Petersen AK, Cheung SW, Smith JL, et al. Positive predictive value estimates for cell-free noninvasive prenatal screening from data of a large referral genetic diagnostic laboratory. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:691.e1-691.e6.
- 8 Di Renzo GC, Bartha JL, Bilardo CM. Expanding the indications for cell-free DNA in the maternal circulation: clinical considerations and implications. *Am J Obstet Gynecol* 2019;220:537-42.
- 9 Hui L. Cell-free DNA testing for 22q11.2 deletion syndrome: appraising the viability, effectiveness and appropriateness of screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:137-41.
- 10 **Groupe de travail de l'Académie de médecine fœto-maternelle AFMM et de la Société Suisse de Génétique Médicale N, S. Avis d'expert No 52: Évaluation prénatale non invasive du risque d'aneuploïdies fœtales :4.
- 11 Ashoor G, Syngelaki A, Poon LCY, et al. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics: Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:26-32.
- 12 Galeva S, Gil M del M, Konstantinidou L, et al. First trimester screening for trisomies by cfDNA testing of maternal blood in singleton and twin pregnancies: factors affecting test failure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;53:804-809.
- 13 Neyt M, Hulstaert F, Gyselaers W. Introducing the non-invasive prenatal test for trisomy 21 in Belgium: a cost-sequences analysis. *BMJ Open* 2014;4:e005922.
- 14 Lindquist A, Poulton A, Halliday J, et al. 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;51:487-92.
- 15 Sachs A, Blanchard L, Buchanan A, et al. Recommended pre-test counseling points for noninvasive prenatal testing using cell-free DNA: a 2015 perspective: Pre-test counseling for NIPT. *Prenat Diagn* 2015;35:968-71.

* à lire

** à lire absolument