

# 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

Validée par le Collège le 22 novembre 2023

**Date de la saisine** : 6 décembre 2018      **Demandeur** : Direction générale de la santé (DGS)  
**Service(s)** : Service Évaluation de Santé Publique et évaluation des vaccins  
**Personne(s) chargée(s) du projet** : Mathieu AHOUAH – Emmanuelle RIPOCHE

## 1. Présentation et périmètre

### 1.1. Demande

La stratégie de dépistage prénatal de la trisomie 21 (T21) a évolué en 2017 à la suite des recommandations de santé publique émises par la HAS (1). Elle repose actuellement sur un dépistage ciblé et prévoit désormais le recours à des tests ADN foetal libre circulant (ADNflc) chez les femmes dont le niveau de risque foetal de T21 est compris entre 1/1000 et 1/51 à l'issue du test combiné du premier trimestre selon un arrêté du ministère de la santé (2). Le premier objectif de l'introduction du test 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 test combiné était supérieur à 1/250 jusqu'en 2017. En outre, au terme de son évaluation, la HAS n'a pas recommandé la mise en œuvre d'un dépistage universel en raison d'une inflation du nombre de faux positifs et par conséquent une nouvelle augmentation potentielle du nombre de caryotypes.

Dans le cadre de ces recommandations de santé publique, la HAS avait signalé un point de vigilance lié à la baisse potentielle du nombre d'anomalies chromosomiques autres que la T21 repérées que pourrait entraîner la diminution du nombre de caryotypes réalisés à la suite de l'introduction du test ADNflc. **Dans ce contexte, et dans la continuité des recommandations de santé publique de la HAS de 2017 sur la stratégie de dépistage de la T21, la DGS a saisi la HAS afin d'évaluer la pertinence d'élargir les indications des tests basés sur l'ADNflc réalisés dans le cadre du dépistage de la T21 pour faciliter le repérage d'autres anomalies chromosomiques (cf. Annexe 1).**

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

## 1.2. Contexte

### 1.2.1. Rappel du suivi classique d'une grossesse et de la stratégie de dépistage de la T21 en France

#### Rappel du suivi classique d'une grossesse en France :

Au cours d'une grossesse, sept visites de consultation prénatale (3, 4) sont recommandées chez la femme. Les examens biologiques du Beta HCG libre et du PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein A) sont proposés systématiquement et serviront avec la mesure de la clarté nucale à estimer le risque de T21 chez le fœtus dans le cadre du dépistage combiné (11+0 – 13+6 SA). En l'absence d'un dépistage combiné au premier trimestre, le dépistage de la T21 par dosage des marqueurs sériques du deuxième trimestre est proposé systématiquement. 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'embryon et l'implantation du ou des embryons dans la cavité utérine. D'autres échographies sont réalisées au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre respectivement pour la morphologie et pour apprécier le bon développement du fœtus, la localisation du placenta et certaines pathologies maternelles (5, 6).

#### Rappel de la stratégie de dépistage de la T21 :

Cette stratégie repose sur l'évaluation d'un niveau de risque, entre la 11<sup>ème</sup> et la 13<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée, d'avoir un fœtus atteint de T21 (test combiné du premier trimestre) selon 3 principaux facteurs : l'âge de la mère, le dosage de marqueurs sériques maternels (le dosage de la fraction libre de la  $\beta$ -hCG et de la PAPP-A) et la mesure échographique de la clarté nucale du fœtus (2). Selon le niveau de risque il est proposé à la femme enceinte (2) :

- un suivi habituel de grossesse pour un niveau de risque inférieur à 1/1000 ;
- **un test ADNflcT21 lorsque le niveau de risque de T 21 foétale est compris entre 1/1 000 et 1/51. Si le résultat est positif, la réalisation d'un caryotype foetal est proposée ;**
- un caryotype foetal d'emblée est évoquée avec la femme enceinte pour un risque supérieur ou égal à 1/50. Un examen de dépistage ADNflc T21 pourra cependant être réalisé selon le choix éclairé de la femme enceinte.

En outre, un dépistage par ADNflcT21 est proposé d'emblée sans avoir recours à l'étape des marqueurs sériques dans les situations suivantes : grossesses multiples ; antécédent de grossesse avec T 21 ; selon le conseil génétique, pour des parents porteurs d'une translocation robertsonienne impliquant un chromosome 21.

Il faut compter 5 à 10 jours (7, 8) pour le résultat du test combiné et 5 jours en moyenne pour le résultat du test ADNflc.

### 1.2.2. Anomalies chromosomiques de la période prénatale en dehors de la T21

Il faut distinguer les anomalies de nombre des chromosomes des anomalies de structure (équilibrées ou non équilibrées). Les anomalies de nombres comportent les polyploïdies (anomalie du nombre d'un ou plusieurs lots haploïdes supplémentaires) et les aneuploïdies (9) (présence ou absence d'un chromosome, sexuel ou autosome, par rapport au jeu chromosomique normal) dont fait partie la T21.

Les polyploïdies (comme les triploïdies (69 chromosomes, 23 triplets) et les tétraploïdies (92 chromosomes, 23 quadruplets)) ne peuvent arriver à terme et sont assez vite éliminées en cours de grossesses (10). Elles ne seront pas abordées dans le cadre de ces travaux.

## Les aneuploïdies (anomalies de nombre affectant en général un seul type de chromosome)

Elles touchent n'importe quelle paire de chromosomes humains (paires 1 à 23) (9). Les plus répandues chez l'Homme avec un chromosome entier donnant lieu à une naissance vivante sont les T18, T13 ou 21 (11, 12). Les autres aneuploïdies sont dites rares et la prévalence a été estimée en moyenne à 7,4/10 000 naissances à partir de 16 registres européens (13). Ces dernières sont souvent des formes en mosaïque.

Le diagnostic prénatal, défini par l'article L2131-1 du code de la santé publique comme les pratiques médicales ayant pour but le diagnostic d'une affection d'une particulière gravité ou susceptible d'avoir un impact sur le devenir du fœtus ou de l'enfant à naître et dont le périmètre est délimité par les dispositions de l'article R. 2131-1 du code de la santé publique, n'englobe pas les anomalies des chromosomes sexuels, ce diagnostic portant sur un repérage prénatal d'autres anomalies chromosomiques en dehors de T21.

## Les anomalies chromosomiques de structure

Elles peuvent se présenter sous forme déséquilibrée comme les délétions, microdélétions, duplications, anneaux ou sous forme équilibrée comme les translocations ou les inversions. Les remaniements de structure peuvent survenir ou être hérité, de façon stable ou déséquilibrée (14).

La résolution de la plupart des plateformes de tests ADNflc disponibles est inférieure à 7 Mb et ne permet pas d'identifier de façon fiable des anomalies de taille inférieure à ce seuil (microdélétions/microduplications) (15, 16). **Seules les anomalies chromosomiques d'une taille supérieure ou égale à 7 Mb seront donc incluses dans le cadre de ces travaux.**

### – Délétions et microdélétions

Les délétions correspondent à une perte plus ou moins importante d'une partie du chromosome (17) et le long de n'importe quel chromosome (18). Les délétions sont souvent non décelables par les tests diagnostiques conventionnels (caryotypes) en dessous de 7 mégabases (Mb) (19). Par définition, les microdélétions ont une taille inférieure à 5 mégabases (Mb). La microdélétion 22q11.2 est l'une des plus fréquentes (20) : sa taille de 3Mb (dans neuf cas sur dix) (21) ne permet pas son dépistage fiable via la technique ADNflc.

### – Translocations :

Elles peuvent être :

- **Réciproques** : Il s'agit d'un échange, entre deux chromosomes non homologues, d'un segment. Tous les chromosomes peuvent être concernés par un tel réarrangement. Lorsque les translocations réciproques sont équilibrées, le sujet porteur est de phénotype normal. Lorsqu'elles sont déséquilibrées, il peut y avoir délétions ou duplications de matériel génétique et un phénotype anormal.
- **Robertsoniennes** : Elles peuvent être *de novo* ou transmises. Elles concernent les chromosomes acrocentriques (13, 14, 15, 21, 22). Les bras courts de ces chromosomes vont se casser et se recoller entre eux pour former un seul chromosome à partir de deux. Les translocations robertsoniennes exposent à la constitution de gamètes déséquilibrés (22).

D'autres anomalies touchant la structure du chromosome comme les duplications, les anneaux et les inversions peuvent être observées chez le fœtus et donner un phénotype anormal. Certaines sont plus facilement détectables par caryotype (translocations, anneaux...) que par tests ADNflc (délétions, duplications).

### 1.2.3. Évolution naturelle des grossesses avec anomalies chromosomiques

Des anomalies chromosomiques sont observées dans près de la moitié des fausses couches spontanées précoces (10 -14 semaines) (23). La grande majorité des fausses couches intervient au cours du premier trimestre (8 -12 semaines) (24). Les aneuploïdies représentent 70% des pertes fœtales du premier trimestre (25). Snijders *et al.* (26) ont estimé le risque de létalité intra-utérine entre 12 et 40 semaines pour T13 à 82%, T18 à 86% et T21 à 41%. D'autres auteurs ont également indiqué des taux élevés de pertes fœtales dans les T13 (49-66%) et T18 (72-87%) comparés à ceux de la T21 (27, 28) et indépendamment du stade de développement intra-utérin. Les T13 et T18 tout comme la T21 sont à l'origine de graves malformations congénitales ainsi que des déficiences développementales et intellectuelles sévères.

En dehors des T13 et T18, d'autres trisomies autosomiques dites rares (TAR) sont retrouvées dans les produits d'avortements spontanés du premier trimestre (23). La T16 est l'une des plus fréquentes devant les T22, T21, T15, T18 et T2 (29). Elle est observée dans environ 6% des avortements spontanés (30). La T16 revêtirait une importance particulière en raison de sa fréquence parmi les anomalies autosomiques rares (15 cas pour 1000 grossesses identifiées) (31). La T16 est généralement en mosaïque. Les conséquences pour le fœtus dépendent en majorité de la proportion de cellules T16 et leur répartition dans les tissus de l'organisme et du moment de la grossesse où le mosaïcisme s'est établi, et en partie de la capacité des cellules sans chromosome supplémentaire à se développer plus efficacement. Lorsque le fœtus est atteint, le phénotype est variable, allant d'une présentation avec des anomalies mineures et un développement normal, à une présentation intermédiaire avec un retard de croissance intra-utérin, une anomalie de la pigmentation cutanée, une asymétrie crâniofaciale et corporelle, des anomalies cardiaques et génitales, une scoliose et une perte auditive, à finalement, une présentation avec un décès néonatal. Lorsque le mosaïcisme T16 est confiné au placenta, le fœtus ne présentera généralement pas de trisomie 16 à la naissance. En revanche, les dysfonctions placentaires liées au mosaïcisme placentaire peuvent conduire à un retard de croissance intra-utérin, un risque accru de prématurité ou de pré-éclampsie (32, 33)

Les phénotypes cliniques dans les autres trisomies autosomiques rares en dehors de la T16 sont très hétérogènes. Il est dès lors extrêmement difficile d'en prédire l'évolution dès la période prénatale (34). L'évolution d'un fœtus avec une anomalie chromosomique déséquilibrée va dépendre des chromosomes en cause, des points de cassure impliqués et de la taille des délétions : un taux élevé d'avortements spontanés est possible pour certaines anomalies chromosomiques, des malformations congénitales multiples peuvent être observées, ainsi que des retards de croissance, des troubles psychomoteurs et du neurodéveloppement visibles uniquement en période post-natale, ou des décès néonataux (35-37).

### 1.2.4. Évaluation individuelle du risque d'anomalies chromosomiques

Pour les trisomies 13 et 18, outre l'âge maternel (un âge maternel élevé étant associé à un risque d'aneuploïdies autosomiques), l'évaluation individuelle du risque repose sur l'échographie fœtale et le dosage de certains biomarqueurs (Bêta HCG, PAPP-A) au cours du premier trimestre de grossesse. Le recours à un seuil de risque unique pour T13, T18 et T21 à l'occasion du test combiné a montré des performances comparables, voire de meilleures performances à celles d'un seuil de risque différencié pour chaque anomalie (T13, T18, T21) (38, 39).

#### Anomalies de l'échographie :

**Trisomie 13 (40) et 18 (41, 42) :** Au moins une anomalie de l'échographie du premier et du deuxième trimestre est retrouvée dans 90% des cas de T13 et de T18 chez les fœtus.

**Trisomies autosomiques rares (TAR) :** Il existe des manifestations repérables à l'échographie pouvant évoquer des trisomies rares (43). Le recours à la clarté nucale seule permettrait de détecter seulement 5% des trisomies autosomiques rares contre 79% des T21 (44).

Les anomalies de structure des chromosomes (syndromes de délétions ou translocations déséquilibrés) sont plus difficilement repérables par des marqueurs maternels, sériques ou échographiques, les phénotypes étant dépendant de plusieurs paramètres (chromosome impliqué, points de cassure, mosaïcisme ...)

Salihu *et al.* ont observé des anomalies à l'échographie détaillée dans 5 cas sur 15 grossesses (45). Dans une communication brève portant sur une série de cas, Septulveda *et al.* ont observé trois translocations déséquilibrées sur sept grossesses avec augmentation de la clarté nucale (46). Cette observation est partagée par Huang *et al.* (47).

### Anomalies des marqueurs sériques :

Les marqueurs sériques utilisés dans le dépistage combiné de la T21 seraient également pertinents dans le repérage des T13 et T18 (Tableau 1) (48).

Tableau 1 : Anomalies du test combiné des fœtus porteurs de T13, 18 ou 21 au 1er trimestre (49)

	Echographie : Moyenne NT	Moyenne $\beta$ -HCG	Moyenne PAPP-A	Taux de détection (marqueurs sériques et NT)	Faux positifs
Trisomie 21	Augmenté	Augmenté	Diminué	90%	5%
Trisomie 18	Augmenté	Diminué	Diminué	90%	5%
Trisomie 13	Augmenté	Diminué	Diminué	90%	5%

NT : clarté nucale ;  $\beta$ -HCG : gonadotrophine chorionique humaine ; PAPP-A : protéine plasmatique A associée à la grossesse

## 1.2.5. Tests ADNflc disponibles en France et état des pratiques actuelles de leur utilisation dans les anomalies chromosomiques fœtales

### Principe

Les tests ADNflc consistent à rechercher dans l'ADN libre en circulation dans le sang maternel une sur- ou sous-représentation éventuelle du nombre de copies d'un chromosome (sans différenciation des fractions fœtales et maternelles) sur la base d'un calcul statistique (Z-score, t-test, L-score) par rapport à une population de référence. L'ADN fœtal circulant dans le sang maternel est principalement d'origine placentaire et libéré par les trophoblastes au décours d'une apoptose. Il existe ainsi une faible probabilité que les résultats ne reflètent pas les chromosomes du fœtus mais des changements au niveau du placenta ou des facteurs maternels. C'est pourquoi en cas de résultat positif du test ADNflc, le diagnostic doit toujours être confirmé par l'établissement d'un caryotype fœtal (50).

### Tests ADNflc disponibles en France

Selon des données de 2022 fournies par l'ANSM, cinq fabricants commercialisent des tests ADNflc en France et Illumina® occupe la première place en termes de nombre de laboratoires de biologie

utilisateurs. La technique « *next-generation sequencing* » (NGS) avec une vision globale de l'ensemble du génome est utilisée par 9 laboratoires sur 10 en France. Seule technologie ADNflc permettant de cibler les anomalies autosomiques rares, sa précision varie selon le chromosome considéré (14).

### État des pratiques en France

Actuellement, seule la T21 fait l'objet d'un dépistage avec le test ADNflc qui est intégralement pris en charge par l'assurance maladie (2). En pratique, à l'occasion de ces tests, d'autres anomalies (trisomies autosomiques rares et déséquilibres chromosomiques d'au moins 7Mb) (51) sont très fréquemment recherchés à l'initiative du laboratoire, du clinicien, de la femme enceinte ou du couple (indications hors nomenclature) (2, 52). Le cas échéant, le consentement mentionne que la patiente souhaite avoir cette information complémentaire, avec une prescription potentielle d'examen complémentaires invasifs à visée diagnostique. En plus de T13 et T18, l'association des cytogénéticiens de langue française (ACLF) recommande ainsi de rapporter les résultats des trisomies 2, 8, 9, 12, 14, 15, 16 et 22 découvertes fortuitement à l'occasion du test ADNflc réalisé dans le cadre du dépistage T21 (33).

### 1.2.6. Données médico-économiques en France

Le test ADNflc est totalement remboursé par l'assurance maladie quand la femme enceinte remplit l'une des conditions inscrites dans l'arrêté. En l'absence de signes d'appel échographique, il s'agit notamment d'un risque compris entre 1/1000 et 1/51 au décours du test des marqueurs sériques maternels ou supérieur à  $\geq 1/50$  si la femme refuse un geste invasif proposé d'emblée, d'une grossesse gémellaire, d'un antécédent de grossesse avec T21 et d'un parent porteur d'une translocation robertsonienne impliquant le chromosome 21. En dehors de ces indications, le coût est à la charge de la femme enceinte (53). En pratique, les résultats de T13 et T18 sont rendus en plus de T21 par les laboratoires sans surcoût (54). Au-delà des trois anomalies dites communes (T13, T18, T21), un surcoût, variable en fonction des laboratoires, peut être appliqué (55).

### 1.2.7. Analyse bibliographique préliminaire

Une recherche non exhaustive et non systématique de la littérature en France et à l'étranger a été effectuée.

#### État des lieux de la place des tests ADNflc dans le repérage des anomalies chromosomiques à l'international :

Plusieurs études permettent d'observer que les modalités et les seuils de risque d'utilisation du test ADNflc sont variés dans les stratégies de repérage des anomalies chromosomiques du fœtus. Il s'agit notamment :

- ➔ D'une revue systématique de la littérature : Ravitsky *et al.* en 2021 (56);
- ➔ D'une étude observationnelle transversale : Gadsbøll *et al.* en 2020 (57);
- ➔ D'une cohorte rétrospective : Iwarsson *et al.* en 2020 (58).

#### Concernant les performances des tests ADNflc dans le dépistage prénatal des autres anomalies chromosomiques :

Les performances des tests ADNflc sont décrites par différents auteurs :

- ➔ Dans six revues systématiques de la littérature avec ou sans méta-analyse :

- En population dite à haut risque et/ou bas risque d'anomalies chromosomiques par Mackie *et al.* en 2016 (59), Taylor-Phillips *et al.* en 2016 (60), Gil *et al.* en 2017 (61), Geppert *et al.* en 2020 (62), Acreman *et al.* en 2022 (63),
  - En population générale : Rose *et al.* en 2022,
- ➔ Dans 3 cohortes prospectives : Van der Bogaert *et al.* en 2021 (64), Dar *et al.* en 2022 (65) et Van der Meij *et al.* en 2019 (66) en population générale et à haut risque.

Des sociétés savantes telles que l'*American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)* (67), l'*American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* (68), la *Korean Society of Maternal fetal Medicine* (69), L'*Association des Cytogénéticiens de Langue Française (ACLF)* (33), la *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC)* et la *Prenatal Diagnosis Committee of the Canadian College of Medical Geneticists (CCMG)* (70) ont émis des recommandations de pratiques professionnelles concernant le repérage des anomalies chromosomiques du fœtus.

### Concernant les attitudes des femmes enceintes ou du couple vis-à-vis de l'extension du repérage des anomalies chromosomiques

Plusieurs études décrivent les attitudes des femmes enceintes vis-à-vis des tests ADNflc. Il s'agit notamment de trois études publiées par Ghiasi *et al.* en 2023 dans une scoping review (71), Dubois *et al.* en 2023 dans une étude transversale par questionnaire (72) et Van der Meij *et al.* en 2022 par un questionnaire national au Pays-Bas (73). Des études comparables n'ont pas été retrouvées en France.

### Concernant les impacts cliniques possibles du repérage d'autres anomalies chromosomiques au-delà de T21

L'étude TRIDENT2 réalisée au Pays Bas fait référence à l'impact d'une extension du recours aux tests ADNflc à d'autres anomalies chromosomiques fœtales en population générale (74).

## 1.3. Enjeux

### 1.3.1. Enjeux de santé publique

Le repérage des trisomies autosomiques rares et des déséquilibres chromosomiques d'au moins 7Mb à l'aide du test ADNflc devrait contribuer, si ce dernier s'avère performant, à donner aux femmes enceintes ou aux couples des informations fiables sans augmenter les prélèvements invasifs et les risques de complications associés. Il conviendra de mesurer l'impact de la recommandation formulée sur le nombre de caryotypes réalisés et sur le nombre d'anomalies chromosomiques repérées au cours du dépistage de la trisomie 21.

### 1.3.2. Enjeux économiques

Les technologies de test ADNflc basées sur le séquençage *whole genome* permettent de rechercher d'autres anomalies chromosomiques que la T21 sans surcout de réactif et sans délai supplémentaire. Une évaluation favorable à l'extension du repérage, pourrait ouvrir la voie d'un remboursement de tests jusque-là non-inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) pour les trisomies en dehors de la T21 et les déséquilibres chromosomiques d'au moins 7Mb entraînant un phénotype anormal.

### 1.3.3. Enjeux éthiques

Ces enjeux reposent d'abord sur un principe de respect de l'autonomie : il s'agit en particulier de permettre la décision éclairée de la femme enceinte ou du couple pour la poursuite des examens de diagnostic et de la grossesse en cas de test positif à l'une des anomalies repérées. Les enjeux éthiques sont étroitement liés aux enjeux de communication et d'information des prescripteurs (sur la performance des tests notamment) et de la femmes enceinte ou du couple. La DGS a d'ailleurs saisi en parallèle l'ABM (Agence de Biomédecine) pour définir les modalités d'information des femmes et des professionnels, le processus de consentement et le formulaire de consentement éclairé.

Le second principe à considérer est celui de la justice et de l'équité dans l'accès aux soins, en particulier concernant les modalités de dépistage prénatal en France. Le principe de non-malveillance est également à considérer dans la mesure où des tests peu performants pourraient conduire à tort à la réalisation de tests invasifs.

Par ailleurs la patiente peut être elle-même porteuse de la délétion identifiée par le test ADNflc et doit être informée de cette éventualité.

### 1.3.4. Enjeux organisationnels

Les enjeux organisationnels concernent d'une part les aspects logistiques (capacités des laboratoires à absorber l'augmentation possible du nombre de tests sans augmenter les délais de rendus des résultats), l'utilisation très majoritaire en France de méthodes de séquençage pangénomique devrait permettre de limiter l'impact logistique ; et d'autre part le temps nécessaire aux professionnels de santé pour délivrer une information juste et compréhensible par l'ensemble des femmes enceintes/ couples afin de recueillir leur consentement éclairé. Les modalités d'informations et de consentement seront instruits par l'ABM.

## 1.4. Cibles

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

## 1.5. Objectifs

Evaluer la pertinence d'élargir les indications des tests basés sur l'ADNflc réalisés dans le cadre du dépistage de la T21 pour faciliter le repérage d'autres anomalies chromosomiques entraînant un phénotype anormal (*i.e.* trisomies autosomiques et déséquilibres chromosomiques d'au moins 7Mb).

## 1.6. Délimitation du thème / questions à traiter

### 1.6.1. Anomalies chromosomiques retenues dans l'évaluation

Les anomalies chromosomiques pour lesquelles la performance du test ADNflc sera évaluée ont été identifiées en se reposant sur les critères suivants :

- les possibilités techniques en termes de résolution des tests ADNflc disponibles sur le marché (déséquilibres chromosomiques d'au moins 7Mb)<sup>1</sup>. Les tests disponibles en France ne permettent pas de repérer des anomalies dont la taille est inférieure à 7MB ;

---

<sup>1</sup> La résolution des tests ADNflc disponibles est inférieure à 7 Mb et ne permet pas d'identifier de façon fiable des anomalies de taille inférieure à ce seuil (microdélétions/microduplications, y compris la microdélétion 22q11.2)



- Les conséquences phénotypiques de l'anomalie chromosomique (33, 75) ;
- au regard des pratiques actuelles concernant le recours aux tests ADNflc en France (33, 54) et des pratiques à l'international (Annexe 2) ;
- et/ou de l'analyse préliminaire de la littérature (76-78) concernant les anomalies cibles des tests ADNflc

**Sur la base de ces critères et sous réserve de disposer de données suffisantes dans la littérature scientifique, l'évaluation portera sur les trisomies 13, 18, 2, 8, 9, 12, 14, 15, 16, 22, et les déséquilibres chromosomiques d'au moins 7Mb entraînant un phénotype anormal.**

### 1.6.2. Questions d'évaluation

**L'évaluation de la pertinence d'élargir les indications des tests basés sur l'ADNflc réalisés dans le cadre de la stratégie de dépistage de la T21 pour faciliter le repérage d'autres anomalies chromosomiques listées ci-dessus reposera sur les données de performance des tests ADNflc disponibles dans la population dont le risque de T21 estimé au décours du test combiné du premier trimestre (âge maternel, clarté nucale, Beta HCG, PAPP-A) est compris entre 1/1000 et 1/51. À défaut de la disponibilité de données dans cette population spécifique, une population comparable sera considérée. Le cas échéant cette évaluation pourrait porter sur la population générale. Cette analyse se fera sous réserve de données disponibles.**

Deux paramètres seront analysés à partir de la littérature scientifique (méta-analyses et/ou revue systématique de la littérature ou, à défaut, essais randomisés de bonne qualité et/ou études observationnelles comparatives non incluses dans la revue systématique de la littérature). Le choix des critères d'évaluation et leurs seuils reposent sur la minimisation du nombre de tests invasifs non pertinents (risque de fausses couches potentiellement) et le renforcement de la fiabilité de l'information aux femmes enceintes. Les critères d'évaluation retenus sont de deux ordres :

D'une part, une valeur prédictive positive supérieure ou égale à 80% ( $VPP \geq 80\%$ ). La valeur seuil s'appuie sur la borne inférieure de l'intervalle de confiance de l'estimation à de la VPP en population générale du test ADNflc pour la T21 (60). Dans le cadre de cette évaluation, il s'agira de tous les tests ADNflc positifs confirmés par le caryotype sur l'ensemble des tests ADNflc effectués. Le cas échéant, des analyses en sous-groupes pourront être effectuées en fonction de la période de réalisation de l'examen de diagnostic (avant ou après la naissance).

- D'autre part, un taux de faux positifs inférieur à 5% ( $FP < 5\%$ ). La valeur seuil retenue correspond au seuil communément observé pour le test ADNflc pour la T21 (60). Dans le cadre de cette évaluation, les faux positifs correspondent à tous les tests positifs par tests ADNflc et qui s'avèreront négatifs au caryotype sur l'ensemble des caryotypes positifs. Le cas échéant des analyses en sous-groupes pourront être effectuées en fonction de la période de réalisation du caryotype (avant ou après la naissance).

Ainsi, l'évaluation visera à répondre à la question suivante :

**Quelles sont les anomalies chromosomiques d'au moins 7Mb entraînant un phénotype anormal pour le fœtus pour lesquelles le test ADNflc présente une VPP  $\geq 80\%$  et un taux de faux positif  $< 5\%$  chez les femmes enceintes ayant un risque au test combiné de la T21 compris entre 1/1000 et 1/51 ?**

Tableau 2 : Évaluation au format PICOT

<b>P</b>	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
----------	------------	--

<b>I</b>	Intervention	Recherche par les tests ADNflc les trisomies 2, 8, 9, 12,13,14,15,16,18,22, et/ou déséquilibres chromosomiques d'au moins 7Mb
<b>C</b>	Comparateurs	Absence de recherche d'autres anomalies chromosomiques fœtales que la T21 par les tests ADNflc (i.e. cadre réglementaire actuel)
<b>O</b>	Critère de jugement	Performance et sécurité du test : VPP ≥ 80 % ET un Taux de FP ≤ 5%
<b>T</b>	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)

En parallèle de ces questions d'évaluation, seront réalisés :

- 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 spontanés, ...) en collaboration avec l'ABM et/ou Santé publique France, sous réserve de données disponibles (en particulier sur les anomalies rares) ;
- Un état des lieux des recommandations internationales professionnelles et/ou de santé publique (y compris l'impact) en matière de dépistage prénatal des anomalies chromosomiques ;
- 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.

## 2. Modalités de réalisation

- HAS
- Label
- Partenariat

### 2.1. Méthode de travail envisagée et actions en pratique pour la conduite du projet

La production envisagée répondra au format d'une recommandation de santé publique. L'évaluation sera conduite et coordonnée au sein du Service évaluation de santé publique et évaluation des vaccins (SESPEV).

#### 2.1.1. La méthode de travail

Dans le cadre de l'élaboration de cette note de cadrage, sept conseils nationaux professionnels (CNP) et treize associations d'usagers du système de soins concernés par le sujet ont été consultés en qualité de parties prenantes par la voie d'un questionnaire visant à recueillir leur point de vue collectif. Les contributions au questionnaire des différentes parties prenantes répondantes (trois CNP et sept associations) est incluse dans le document complémentaire disponible en ligne.

**Tableau 3 : Liste des parties prenantes sollicitées lors de la phase de cadrage**

<p><b>Associations</b></p>	<p>Association pour la prévention des risques de la santé et le bien-être des enfants et des futurs parents (APSEF)</p> <p>Trisomie 21 France</p> <p>Association des groupes amitié Turner (AGAT)</p> <p>AFSA (Association française du Syndrome d'Angelman)</p> <p>Alliance Maladies Rares,</p> <p>Association nationale syndrome X fragile et maladies associées (Fragile X France)</p> <p>PRADER WILLI France</p> <p>VALENTIN APAC (association de porteurs d'anomalies chromosomiques)</p> <p>Collectif interassociatif autour de la naissance (CIANE)</p> <p>Génération 22</p> <p>Association Naissance Et Citoyenneté</p> <p>Césarine</p> <p>Confédération mouvement français pour le planning familial</p>
<p><b>Conseils Nationaux professionnels</b></p>	<p>Conseil national professionnel de génétique clinique, chromosomique et moléculaire</p> <p>Conseil national professionnel de gynécologie-obstétrique et de gynécologie médicale</p> <p>Conseil national professionnel de biologie médicale</p> <p>Conseil professionnel de la radiologie française G4</p> <p>Conseil national professionnel de santé publique et Société Française de santé publique</p> <p>Conseil National Professionnel de maïeutique (CNP-Ma)</p> <p>Collège de médecine générale</p>

Une consultation d'experts se fera dans le cadre d'un groupe d'experts externes. Une réunion du groupe d'experts externes est envisagée et sera notamment consacrée à la présentation des principales conclusions de l'évaluation. Cette consultation se fera en complément de l'analyse critique de la littérature et des données scientifiques disponibles. La phase de validation du projet de recommandation de santé publique comportera un examen par la CEESP puis par le Collège de la HAS. Une fois validée, la recommandation de santé publique sera publiée sur le site internet de la HAS.

### **2.1.2. Les modalités de recherche et sélection bibliographique**

- Interrogation de bases de données bibliographiques automatisées sur les dix dernières années (2013-2023) : Medline (National Library of Medicine, Etats-Unis) ; The Cochrane Library (Wiley Interscience, États-Unis) ; Embase ; Science Direct (Elsevier) ; HTA Database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment).
- Consultation des sites Internet internationaux pertinents (Agences sanitaires, sociétés savantes), en complément des sources interrogées systématiquement.

Cette recherche sera complétée par l'identification d'éventuelles références complémentaires citées dans les documents analysés ou fournis par les experts et parties prenantes sollicités.

### **2.1.3. Les modalités d'extraction et d'analyse de données**

L'ensemble des références incluses sera évalué à l'aide des grilles d'analyse PRISMA pour les méta-analyses ; R-AMSTAR-2 pour les revues systématiques, CONSORT pour les essais cliniques randomisés, STROBE pour les études observationnelles, et CHEERS pour les études médico-économiques. Le nombre des études identifiées, sélectionnées et retenues ou exclues (avec les motifs d'exclusions) sera rapporté.

## **2.2. Composition qualitative des groupes**

Un appel à candidatures sera lancé en vue de la constitution d'un groupe d'experts, qui sera construit de manière à réunir les professionnels de santé dans les domaines de compétence de la biologie médicale, la génétique et la cytogénétique, la gynéco-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. Cet appel à candidature sera diffusé sur le site de la HAS et par le canal de parties prenantes.

Les parties prenantes seront consultés par le biais d'un questionnaire, en particulier les CNP sollicités lors de la phase de cadrage et les associations concernées par les anomalies chromosomiques incluses dans la phase d'évaluation.

## **2.3. Productions prévues**

Recommandation de santé publique

## **3. Calendrier prévisionnel des productions**

- Examen de la note de cadrage par la CEESP et le Collège : novembre 2023
- Synthèse de la littérature et rédaction du rapport : novembre 2023- janvier 2024
- Réunion du groupe d'experts : février 2024
- Consultation des parties prenantes : mars 2024
- Examen par la CEESP : avril 2024
- Examen par le collège : mai 2024
- Mise en ligne de la recommandation de santé publique : juin 2024

## Partie réservée à l'usage interne

---

N°EVAMED : 21\_ECO\_SP\_360\_ANEUPLOIDIES

### 4. Stratégie prévisionnelle de mise en œuvre de la production Mesures d'impact envisagées

Le cas échéant :

- Recours aux tests ADNfc
- Recours aux tests invasifs à visée diagnostique
- Interruptions de grossesse

#### 4.2. Plan d'actions

Des demandes ponctuelles sont envisagées auprès de l'ANSM et l'agence de biomédecine respectivement pour les spécifications des tests ADN fœtal libre circulant disponibles en France et en raison de la saisine conjointe de l'ABM par la DGS. L'agence Santé publique France (SPF) sera également sollicitée pour la mise à jour et/ou la consolidation des données épidémiologiques.

## 5. Ressources prévisionnelles

### 5.1. Ressources humaines

L'évaluation sera conduite et coordonnée au sein du Service évaluation en santé publique et évaluation des vaccins (SESPEV) par deux chefs de projet. Une assistante, un documentaliste ainsi qu'un assistant documentaliste seront associés à ce travail.

### 5.2. Dépenses de fonctionnement associées

- 1 prestation de service pour la traduction en anglais de la synthèse
- 1 prestation de service pour la relecture typographique.

### 5.3. Communication et diffusion

- Rapport de la recommandation de santé publique et synthèse ;
- Décision du Collège de la HAS
- Communiqué de presse

### 5.4. Traduction

Synthèse en anglais

## Annexes

---

Annexe 1.	Saisine du ministère des solidarités et de la santé (6 décembre 2018)	15
Annexe 2.	Modalités de repérage des anomalies chromosomiques à l'international par test ADNflc	17

## Annexe 1. Saisine du ministère des solidarités et de la santé (6 décembre 2018)



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

*Le 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. Modalités de repérage des anomalies chromosomiques à l'international par test ADNflc

	Recours au test ADNflc pour le dépistage T 21	Recours au test ADNflc pour le dépistage T 13 et T18	Autres anomalies repérées	Coût du test
<b>Pologne</b> (79)	<p>Pas d'offre de dépistage sur un plan national avec le test ADNflc</p> <p>Au décours du test combiné du premier trimestre</p> <p>Test ADNflc pour risque compris entre 1 : 300 et 1 : 1000</p> <p>Recommandation auprès d'un spécialiste pour un risque &gt;1 :300</p> <p>Test invasif pour un risque si &gt; 1 : 100</p>	<p>Pas d'offre de dépistage sur un plan national avec le test ADNflc</p> <p>Au décours du test combiné du premier trimestre</p> <p>Test ADNflc pour risque compris entre 1 : 300 et 1 : 1000</p> <p>Recommandation auprès d'un spécialiste pour un risque &gt;1 :300</p> <p>Test invasif pour un risque si &gt; 1 : 100</p>	Non	A la charge de la femme enceinte
<b>Roumanie</b> (57)	Pas d'offre de dépistage prénatal sur un plan national	Pas d'offre de dépistage prénatal sur un plan national	Aneuploïdies des chromosomes sexuels	A la charge de la femme enceinte
<b>Pays-Bas</b> (80)	<p>En première intention dans le cadre du programme national de dépistage auquel a été adossée la cohorte nationale (TRIDENT 2) jusqu'en avril 2023</p> <p>Possible indépendamment du risque</p>	<p>En première intention dans le cadre du programme national de dépistage auquel est adossée la cohorte nationale (TRIDENT 2) jusqu'en avril 2023</p> <p>Possible indépendamment du risque</p>	<p>Pas de programme de dépistage national.</p> <p>Résultats rendus en cas de découverte fortuite lors du dépistage T21/13/18 (sauf chromosomes sexuels) que si dans l'intérêt supérieur de la mère et de l'enfant.</p>	Assuré par l'état depuis mai 2023 (81)
<b>Belgique</b> (64, 75)	<p>En première intention dans le cadre d'un dépistage prénatal sur le plan national</p> <p>Possible indépendamment du risque</p>	<p>En première intention dans le cadre d'un dépistage prénatal sur le plan national</p> <p>Possible indépendamment du risque</p>	<p>Si anomalie génétique de la mère</p> <p>Sinon résultats rendus en cas de découverte fortuite lors du dépistage T21/13/18 (sauf chromosomes sexuels) si considérés techniquement valides</p>	Charge de 8.68 euros et totalement pris en charge pour les affiliés de l'assurance maladie publique dans certains cas
<b>Royaume-Uni</b> (82)	<p>Dépistage prénatal depuis juin 2021(évaluation en cours)</p> <p>Au décours du test combiné du premier trimestre ou du quadruple test</p>	<p>Dépistage prénatal (évaluation en cours)</p> <p>Au décours du test combiné du premier trimestre ou du quadruple test</p>	Non	Pris en charge dans le cadre d'une évaluation en cours

	Recours au test ADNflc pour le dépistage T 21	Recours au test ADNflc pour le dépistage T 13 et T18	Autres anomalies repérées	Coût du test
	Risque combiné T21 : >1 :150	Risque combiné T18 /T13 : >1 :150		
<b>Norvège</b> ( <a href="#">83</a> , <a href="#">84</a> )	Pas de programme de dépistage national Régi par le « Biotechnologie Act » Possible pour toutes les femmes	Pas de programme de dépistage national Régi par le « Biotechnologie Act » Possible pour toutes les femmes	Interdiction pour les chromosomes sexuels au cours des 12 premières semaines de de grossesse, sauf si la femme est porteuse d'une maladie grave liée au chromosome X.	Offert (âge maternel >35 ans, risque héréditaire, résultats anormaux à l'échographie) Sinon payant
<b>Italie</b> ( <a href="#">57</a> )	Programmes régionaux Pour toutes femmes enceintes ou adressé à tous en fonction des régions	Programmes régionaux Pour toutes femmes enceintes ou adressé à tous en fonction des régions	Dans certaines régions (micro-délétions, aneuploïdies chromosomes sexuels)	Assumé par les régions ou la femme enceinte selon les régions
<b>Allemagne</b> ( <a href="#">85</a> )	Pas de dépistage prénatal Selon le risque recommandé par le Federal Joint Committee (G-BA). Le seuil de risque est déterminé individuellement (couple et praticiens) et est indépendant d'un calcul de risque quantifiable	Pas de dépistage prénatal Selon le risque recommandé par le Federal Joint Committee (G-BA) le seuil de risque est déterminé individuellement (couple et praticiens) et est indépendant d'un calcul de risque quantifiable	Aneuploïdies des chromosomes sexuels Après 12 semaine de grossesse	Remboursé si femme enceinte à risque A la charge de la femme enceinte sinon (Evaluation en cours pour le remboursement)
<b>Suisse</b> ( <a href="#">86</a> )	Au décours du test combiné du premier trimestre chez les femmes enceintes avec un risque >1 : 1000	Au décours du test combiné du premier trimestre chez les femmes enceintes avec un risque >1 : 1000	Anomalies chromosomes sexuels et autres anomalies segmentaires	Pris en charge par l'assurance maladie obligatoire (>1 :1000) (T13, T18, T21)
<b>Australie</b> ( <a href="#">87</a> )	Pas de dépistage prénatal Possible en première intention Ou secondaire au test combiné du premier trimestre pour les risques intermédiaires 1 : 300 – 1 : 1000 et Hauts risques : 1 :100 – 1 : 300	Pas de dépistage prénatal Possible en première intention Ou secondaire au test combiné du premier trimestre pour les risques intermédiaires 1 : 300 – 1 : 1000 et Hauts risques : 1 :100 – 1 : 300	Aneuploïdies des chromosomes sexuels	A la charge de la femme enceinte

## Références bibliographique

1. 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](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)
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. Journal Officiel 2018;20 décembre 2018.
3. 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>
4. 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](https://www.has-sante.fr/jcms/c_547976/fr/suivi-et-orientation-des-femmes-enceintes-en-fonction-des-situations-a-risque-identifiees)
5. Collège français d'échographie foetale. Conférence nationale d'échographie obstétricale et fœtale. Rapport et recommandations. Paris: CFEF; 2022.  
[https://www.cfef.org/CNEOF\\_19\\_octobre\\_2022.pdf](https://www.cfef.org/CNEOF_19_octobre_2022.pdf)
6. Collège français d'échographie foetale. Conférence nationale d'échographie obstétricale et fœtale. Rapport et recommandations. Révision du 17 octobre 2023. Paris: CFEF; 2023.  
<https://www.cfef.org/CNEOF2023.pdf>
7. Biogroup, Jimenez-Pocquet M, Le Van M. Le triple test, dépistage de la trisomie 21 [En ligne] 2022.  
<https://biogroup.fr/specialites/trisomie-21-le-triple-test/>
8. Haute Autorité de santé. Le dépistage de la trisomie 21. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/depistage\\_trisomie.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/depistage_trisomie.pdf)
9. 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>
10. Orphanet. Les aneuploïdies [En ligne] 2023.  
[https://www.orpha.net/orphaschool/formations/cytogenetique/Module2/Module2\\_C3\\_S0\\_P0\\_texte.html](https://www.orpha.net/orphaschool/formations/cytogenetique/Module2/Module2_C3_S0_P0_texte.html)
11. Orr B, Godek KM, Compton D. Aneuploidy. *Curr Biol* 2015;25(13):R538-42.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2015.05.010>
12. Templado C, Uroz L, Estop A. New insights on the origin and relevance of aneuploidy in human spermatozoa. *Mol Hum Reprod* 2013;19(10):634-43.  
<http://dx.doi.org/10.1093/molehr/gat039>
13. Wellesley D, Dolk H, Boyd PA, Greenlees R, Haeusler M, Nelen V, *et al.* Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *Eur J Hum Genet* 2012;20(5):521-6.  
<http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2011.246>
14. Kypri E, Ioannides M, Achilleos A, Koumbaris G, Patsalis P, Stumm M. Non-invasive prenatal screening tests – update 2022. *J Lab Med* 2022;46(4):311-20.  
<http://dx.doi.org/10.1515/labmed-2022-0023>
15. 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(6):537-42.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.01.009>
16. Hui L, Ellis K, Mayen D, Pertile MD, Reimers R, Sun L, *et al.* Position statement from the International Society for Prenatal Diagnosis on the use of non-invasive prenatal testing for the detection of fetal chromosomal conditions in singleton pregnancies. *Prenat Diagn* 2023;43(7):814-28.  
<http://dx.doi.org/10.1002/pd.6357>

17. Collège national des enseignants et praticiens de génétique médicale, Krahn M, Sanlaville D, Schluth-Bolard C. Génétique médicale, Enseignement thématique, 2e édition. Paris: Elsevier Masson; 2022.  
<https://www.elsevier-masson.fr/genetique-medicale-9782294772894.html>
18. National Human Genome Research Institute. Deletion [En ligne] 2023.  
<https://www.genome.gov/genetics-glossary/Deletion>
19. Levy B, Wapner R. Prenatal diagnosis by chromosomal microarray analysis. *Fertil Steril* 2018;109(2):201-12.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.005>
20. Orphanet. Syndrome de délétion 22q11.2 [En ligne] 2023.  
<https://www.orpha.net/>
21. Du Q, de la Morena MT, van Oers NSC. The genetics and epigenetics of 22q11.2 deletion syndrome. *Front Genet* 2019;10:1365.  
<http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2019.01365>
22. Huret J, Leonard C, Savage J. Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology 2000-05-01. Chromosomes, anomalies chromosomiques [En ligne] 2023.  
<http://atlasgeneticsoncology.org/teaching/30155/chromosomes-anomalies-chromosomiques>
23. Soler A, Morales C, Mademont-Soler I, Margarit E, Borrell A, Borobio V, *et al.* Overview of chromosome abnormalities in first trimester miscarriages: a series of 1,011 consecutive chorionic Villi sample karyotypes. *Cytogenet Genome Res* 2017;152(2):81-9.  
<http://dx.doi.org/10.1159/000477707>
24. Ljunger E, Cnattingius S, Lundin C, Anneren G. Chromosomal anomalies in first-trimester miscarriages. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84(11):1103-7.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.0001-6349.2005.00882.x>
25. Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril* 2000;73(2):300-4.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(99\)00495-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(99)00495-1)
26. Snijders RJ, Johnson S, Sebire NJ, Noble PL, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7(3):216-26.  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0705.1996.07030216.x>
27. Lakovschek IC, Streubel B, Ulm B. Natural outcome of trisomy 13, trisomy 18, and triploidy after prenatal diagnosis. *Am J Med Genet A* 2011;155A(11):2626-33.  
<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.34284>
28. Houlihan OA, O'Donoghue K. The natural history of pregnancies with a diagnosis of trisomy 18 or trisomy 13; a retrospective case series. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13(1):209.  
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2393-13-209>
29. Hardy K, Hardy PJ. 1(st) trimester miscarriage: four decades of study. *Transl Pediatr* 2015;4(2):189-200.  
<http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2224-4336.2015.03.05>
30. 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.  
<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-04107-9>
31. Wolstenholme J. An audit of trisomy 16 in man. *Prenat Diagn* 1995;15(2):109-21.  
<http://dx.doi.org/10.1002/pd.1970150202>
32. Rare Chromosome Disorder Support Group. Mosaic trisomy 16. *Oxtd: rarechromo.org*; 2023.  
<https://rarechromo.org/media/information/Chromosome%2016/Trisomy%2016%20Mosaic%20FTNW.pdf>
33. 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.eacfl.org/docs/Reco%20DPNI%20WG.pdf>
34. 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.

<http://dx.doi.org/10.1186/s40246-022-00438-4>

35. Cohen O, Mermert MA, Cans C, Gilardi JL, Simonet A, Jalbert P. Les translocations réciproques autosomiques familiales humaines. *Ann Genet* 1995;38(4):177-86.

36. Huang C, Jiang W, Zhu Y, Li H, Lu J, Yan J, *et al.* Pregnancy outcomes of reciprocal translocation carriers with two or more unfavorable pregnancy histories: before and after preimplantation genetic testing. *J Assist Reprod Genet* 2019;36(11):2325-31.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10815-019-01585-9>

37. Hassold TJ. Chromosome abnormalities in human reproductive wastage. *Trends Genet* 1986;2:105-10.

[http://dx.doi.org/10.1016/0168-9525\(86\)90194-0](http://dx.doi.org/10.1016/0168-9525(86)90194-0)

38. 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.

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

39. 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.

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

40. Papageorghiou AT, Avgidou K, Spencer K, Nix B, Nicolaides KH. Sonographic screening for trisomy 13 at 11 to 13(+6) weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(2):397-401.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2005.08.010>

41. 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.

<http://dx.doi.org/10.7863/jum.2008.27.7.1033>

42. Chen CP. Prenatal sonographic features of fetuses in trisomy 13 pregnancies (III). *Taiwan J Obstet Gynecol* 2009;48(4):342-9.

[http://dx.doi.org/10.1016/S1028-4559\(09\)60322-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1028-4559(09)60322-3)

43. 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.

<http://dx.doi.org/10.1097/RUQ.0b013e31819eea3a>

44. 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.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurox.2021.100123>

45. Salihu HM, Boos R, Tchuinguem G, Schmidt W. Prenatal diagnosis of translocation and a single pericentric inversion 9: the value of fetal ultrasound. *J Obstet Gynaecol* 2001;21(5):474-7.

<http://dx.doi.org/10.1080/01443610120072018>

46. Sepulveda W, Be C, Youlton R, Carstens E, Reyes M. Nuchal translucency thickness and outcome in chromosome translocation diagnosed in the first trimester. *Prenat Diagn* 2001;21(9):726-8.

<http://dx.doi.org/10.1002/pd.140>

47. Huang S, Chang C, Cheng P, Hsiao C, Soong Y, Duan T. First-trimester combined screening is effective for the detection of unbalanced chromosomal translocations at 11 to 12 weeks of gestation. *Reprod Sci* 2014;21(5):594-600.

<http://dx.doi.org/10.1177/1933719113508818>

48. Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides 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.

<http://dx.doi.org/10.1093/humrep/den224>

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

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

50. Haute Autorité de santé. Les performances des tests ADN libre circulant pour le dépistage de la trisomie 21 fœtale (Volet 1). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/recommandation\\_trisomie\\_21.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/recommandation_trisomie_21.pdf)

51. Eurofins - Biominis. Ninalia. Bon de demande. Dépistage d'anomalies chromosomiques par analyse de l'ADN libre circulant (DPNI). Lyon: Eurofins - Biominis; 2023.

[https://www.eurofins-biominis.com/referentiel/liendoc/renseignements/INTFR/B39-INTFR-Bon\\_DPNI\\_Ninalia.pdf](https://www.eurofins-biominis.com/referentiel/liendoc/renseignements/INTFR/B39-INTFR-Bon_DPNI_Ninalia.pdf)

52. Décision du 19 avril 2018 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie Journal Officiel 2018;27 décembre 2018.

53. Cerba. Dépistage des anomalies chromosomiques par analyse de l'ADN foetal circulant. Saint Ouen L'aumône: Laboratoire Cerba; 2023.

<https://www.lab-cerba.com/files/live/sites/Cerba/files/documents/FR/T21FT.pdf>

54. 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>

55. Eurofins - Biominis. Ninalia. Attestation d'information et consentement - Dépistage prénatal non invasif (DPNI) des trisomies 21, 18 et 13. Lyon: Eurofins - Biominis; 2017.

[https://www.eurofins-biominis.com/referentiel/liendoc/renseignements/INTFR/B39-INTFR-Bon\\_DPNI\\_Ninalia.pdf](https://www.eurofins-biominis.com/referentiel/liendoc/renseignements/INTFR/B39-INTFR-Bon_DPNI_Ninalia.pdf)

56. Ravitsky V, Roy MC, Haidar H, Henneman L, Marshall J, Newson AJ, *et al.* The emergence and global spread of noninvasive prenatal testing. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2021;22(1):309-38.

<http://dx.doi.org/10.1146/annurev-genom-083118-015053>

57. 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.

<http://dx.doi.org/10.1111/aogs.13841>

58. Iwarsson E, Conner P. Detection rates and residual risk for a postnatal diagnosis of an atypical chromosome aberration following

combined first-trimester screening. *Prenat Diagn* 2020;40(7):852-9.

<http://dx.doi.org/10.1002/pd.5698>

59. 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.

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

60. 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* 2016;6(1):e010002.

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

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

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

62. Geppert J, Stinton C, Johnson S, Clarke A, Grammatopoulos D, Taylor-Phillips S. Antenatal screening for fetal trisomies using microarray-based cell-free DNA testing: a systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn* 2020;40(4):454-62.

<http://dx.doi.org/10.1002/pd.5621>

63. 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.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2022.08.034>

64. 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.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41436-021-01101-4>

65. Dar P, Jacobsson B, MacPherson C, Egbert M, Malone F, Wapner RJ, *et al.* Cell-free DNA screening for trisomies 21, 18, and 13 in pregnancies at low and high risk for aneuploidy with genetic confirmation. *Am J Obstet Gynecol* 2022;227(2):259 e1- e14.

66. van der Meij KRM, Siermans 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.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.10.005>

67. 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.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gim.2022.11.004>

68. American College of Obstetricians and Gynecologists. Screening for fetal chromosomal. ACOG Practice Bulletin, Number 226. *Obstet Gynecol* 2020;136(4):e48-e69.

<http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000004084>

69. 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.

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

70. 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. *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39(9):805-17.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2017.01.032>

71. Ghiasi M, Armour C, Walker M, Shaver N, Bennett A, Little J. Issues associated with possible implementation of Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT) in first-tier screening: a rapid scoping review. *Prenat Diagn* 2023;43(1):62-71.

<http://dx.doi.org/10.1002/pd.6278>

72. Dubois M-L, Winters PD, Rodrigue M-A, Gekas J. Patient attitudes and preferences about expanded noninvasive prenatal testing. *Front Genet* 2023;14.

<http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2023.976051>

73. 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.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41431-022-01248-x>

74. 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.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2022.04.018>

75. BeSHG Workgroup on Prenatal Testing. Belgian guidelines for managing incidental findings detected by NIPT. Brussels: College for Genetics; 2021.

[https://college-genetics.be/assets/recommendations/fr/guidelines/BeSHG%20prenatal%20consortium\\_guidelines%20managing%20incidental%20findings%20detected%20by%20NIPT.pdf](https://college-genetics.be/assets/recommendations/fr/guidelines/BeSHG%20prenatal%20consortium_guidelines%20managing%20incidental%20findings%20detected%20by%20NIPT.pdf)

76. 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.

<http://dx.doi.org/10.1002/pd.5325>

77. 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).

<http://dx.doi.org/10.3390/jcm9082466>

78. 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.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41431-022-01147-1>

79. 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.

<http://dx.doi.org/10.5603/GP.a2021.0255>

80. 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>
81. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport. [Le NIPT. Dépistages prénatals et néonataux (PNS). Mis à jour le 27-07-2023] [En ligne]. Bilthoven: RIVM; 2023.  
<https://www.pns.nl/prenatale-screeningen/nipt>
82. 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>
83. 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>
84. 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.  
<http://dx.doi.org/10.1111/aogs.14351>
85. 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.  
<http://dx.doi.org/10.1038/s41431-022-01256-x>
86. Filges I, Miny P, Holzgreve W, Tercanli S. How genomics is changing the practice of prenatal testing. 2021;49(8):1003-10.  
<http://dx.doi.org/10.1515/jpm-2021-0220>
87. Taylor-Sands M, Warton C, Bowman-Smart H. Regulating non-invasive prenatal testing (NIPT) for fetal sex determination. *Med Law Rev* 2023:1-17.  
<http://dx.doi.org/10.1093/medlaw/fwad014>



