

**Avis n° 66 du 9 mai 2016 relatif aux  
défis éthiques posés par le diagnostic  
prénatal non-invasif (NIPT) pour les  
trisomies 21, 13 et 18**

## Contenu de l'avis

### *Saisine*

#### I. Introduction

#### II. Etat des lieux sur le plan scientifique

#### III. Cadre juridique

#### IV. Considérations éthiques

##### IV.1. Dépistage prénatal: un domaine éthique sensible

##### IV.2. Les critères de précaution

###### *IV.2.1. Défis cliniques et éthiques*

###### *IV.2.2. Garantir l'accès à une offre de test*

###### *IV.2.3. La prévention de la banalisation et la facilitation d'une prise de décision informée*

###### *IV.2.4. Mises en évidence d'informations non recherchées*

###### *IV.2.5. Le rôle de l'autorité publique dans la garantie des critères de précaution*

#### V. Conclusions

## Saisine

Le 21 octobre 2013, une demande d'avis a été introduite par Madame Onkelinx, à l'époque, Vice-première Ministre et Ministre des Affaires sociales et de la Santé, auprès du Comité consultatif de Bioéthique.

La question concernait les tests génétiques et chromosomiques prénataux non invasifs (NIPT - NIFTY : Non Invasive Fetal Trisomy Testing) et était formulée comme suit :

*« Les tests susmentionnés sont rendus possibles par l'innovation technologique en matière de recherche du génome humain. Ils sont très prometteurs et sont actuellement présentés par les promoteurs de ces recherches comme un outil essentiel dans le dépistage précoce de certaines anomalies chromosomiques ayant un impact important.*

*Ces tests soulèvent quelques questions médicales et éthiques urgentes car tant des gynécologues que certains laboratoires (étrangers) les prescrivent ou les proposent actuellement en dehors d'un cadre de remboursement réglementaire, sans aucune garantie de qualité ni aucun cadre de conseil génétique.*

*En outre, on note l'apparition de plusieurs acteurs commerciaux, qui font surtout connaître directement ces tests aux patients, et les recrutent même, par le biais de la promotion en ligne.*

*Pour ces raisons, nous demandons un avis en urgence au Conseil Supérieur de la Santé (CSS), au Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) et au Comité consultatif de Bioéthique (CCB). Il va de soi que le Centre de génétique humaine du SPF peut également intervenir.*

*- Il est demandé au CSS et au KCE d'émettre un avis quant à l'indication et au positionnement de ces tests et de formuler des recommandations économico-sanitaires en matière de prise en charge et d'organisation des tests au cas où il devait s'avérer que ceux-ci sont un instrument utile pour le dépistage prénatal.*

*- Il est demandé au CCB d'émettre un avis concernant la problématique éthique soulevée par ces tests, notamment quant au consentement éclairé, au volet de conseil nécessaire et à la procédure d'avis concernant l'éventuelle interruption de grossesse sur la base de l'interprétation d'un résultat de test.*

*Je vous prie de bien vouloir me faire parvenir les avis demandés au plus tard le 31 mai 2014.*

*Enfin, je demande au CCB de se pencher également sur les aspects éthiques et déontologiques de l'offre directe de tests génétiques en ligne aux personnes. Le délai d'avis à ce sujet est indéterminé. »*

Étant donné que le quatrième mandat expirait fin janvier 2014, le Comité n'a pas pu émettre son avis à temps. La question fut prise en considération lors de la première réunion plénière du Comité, le 8 septembre 2014, qui décida de l'analyser en commission restreinte (CR 2014-4).

## I. Introduction

Actuellement, un grand nombre de femmes enceintes opte pour un test prénatal de la trisomie 21 (syndrome de Down) sous la forme d'un test combiné lors du premier trimestre (de la grossesse). Ce test, qui se fait entre la 11<sup>e</sup> et la 13<sup>e</sup> semaine de la grossesse, calcule le risque d'avoir un bébé affecté de la trisomie 21 en examinant l'âge, les valeurs hormonales et les résultats de la mesure de la clarté nucale. Après le test, les femmes savent si elles présentent un risque élevé ou faible. Celles qui ont un risque élevé peuvent subir une ponction du liquide amniotique ou un prélèvement des villosités chorales. Une ponction amniotique ou amniocentèse est un examen prénatal au cours duquel du liquide amniotique est prélevé chez une femme enceinte au travers de la paroi abdominale. Pour un test des villosités chorales, des « villosités » ou tissu placentaire sont prélevées. Les deux techniques permettent de détecter les aberrations chromosomiques ou d'effectuer un examen moléculaire et donc de poser un diagnostic fiable de trisomie 21. Les deux techniques entraînent toutefois un risque de fausse-couche, évalué à environ 0,5-1%.

Depuis peu, une autre méthode de test prénatal pour la trisomie 21 a été introduite parallèlement au test combiné: le test prénatal non invasif (NIPT). Cette méthode permet d'obtenir de l'ADN du fœtus à partir du plasma sanguin de la femme enceinte. En termes techniques, on parle d'ADN fœtal libre : cell-free fetal DNA ou cffDNA. Ce cffDNA provient principalement du placenta et consiste en courts fragments d'ADN qui circulent dans le sang de la mère. En pratique, le NIPT est actuellement réalisé souvent à partir de la 11<sup>ème</sup> semaine de grossesse, mais il peut aussi être réalisé plus tôt.

Le NIPT offre un meilleur degré de détection que le test combiné et donne en outre moins de faux-positifs. Un autre avantage important du NIPT est qu'une ponction amniotique ou un prélèvement de villosités chorales ne sont plus nécessaires en premier lieu pour rechercher les possibles aberrations génétiques ou chromosomiques du fœtus. Ces procédures invasives et le risque de fausse-couche associé sont ainsi, en grande partie, évités. Ce n'est que dans le cas d'un résultat anormal qu'une ponction de liquide amniotique ou un prélèvement de villosités chorales sera nécessaire afin de confirmer le diagnostic. Dans le présent avis, le Comité examine les questions éthiques posées par l'implémentation

du NIPT pour les trisomies 21, 13 et 18.<sup>1</sup> Cette question s'impose suite au débat au sein de la société concernant l'opportunité d'implémenter le NIPT pour détecter ces anomalies et les critères de précaution qui doivent accompagner cette utilisation. Le Comité est conscient des larges possibilités techniques offertes par le NIPT ainsi que des questions éthiques qui y sont liées et qui vont au-delà du focus du présent avis. Cet avis se situe aussi dans un débat international fort animé dans lequel différents auteurs (1-9) et instances (comme l'European Society of Human Genetics et le Nederlandse Gezondheidsraad) se sont exprimés.

En ce qui concerne la terminologie, l'avis parle en général des 'femmes enceintes'. Le Comité souhaite toutefois souligner que, en pratique, les choix reproductifs sont le plus souvent décidés par les femmes enceintes avec leur partenaire. Juridiquement, les choix en matière de grossesse appartiennent toutefois au domaine décisionnel de la femme enceinte.

## II. Etat des lieux sur le plan scientifique

Le critère traditionnel pour le dépistage des anomalies chromosomiques, principalement la trisomie 21, était l'âge de la mère (10-12) . Comme le risque d'anomalies chromosomiques (trisomies 21, 18 et 13) augmente avec l'âge maternel, une amniocentèse était proposée aux femmes enceintes de plus de 35 ans. En procédant de la sorte, environ 30 % des fœtus avec Trisomie 21 étaient dépistés, pour 5 % d'amniocentèses.

De plus, sachant que les fœtus porteurs d'une anomalie chromosomique décèdent prématurément in utero plus souvent que les fœtus normaux, le taux de détection d'anomalies chromosomiques diminue avec l'âge gestationnel. Ainsi, le risque individuel de base, ou risque « a priori » d'anomalies chromosomiques va dépendre de l'âge maternel mais également de l'âge gestationnel. (10;12)

Ce risque « a priori » sera ensuite ajusté par les marqueurs échographiques d'anomalies chromosomiques (clarté nucale, présence ou non de l'os propre du nez, flux sanguin au niveau de la valve tricuspide et du ductus veineux) ainsi que par la biochimie (prise de sang pratiquée

---

<sup>1</sup> La trisomie 21 (ou le syndrome de Down) est caractérisée par un développement plus lent et des déficiences mentales. Dans 50% des cas une malformation cardiaque (opérable) est identifiée. Souvent des problèmes médicaux associés se présentent à l'âge adulte avec une espérance de vie moyenne de 60 ans. Pour les femmes enceintes avant l'âge de 30 ans, le risque d'avoir un enfant affecté du syndrome de Down est inférieur à 1 pour mille. A l'âge de 35 ans, le risque atteint déjà 1 pour 350 ; il est de 1 pour 100 à 40 ans et de 1 pour 25 à 45 ans. La trisomie 18 (syndrome d'Edwards) est caractérisée par de très graves malformations cérébrales (déficience mentale) et cardiaques. La survie est de 14 jours en moyenne. La prévalence moyenne est de 1 naissance sur 8500. La trisomie 13 (syndrome de Patau) est caractérisée par de graves malformations cérébrales, cardiaques, rénales et intestinales. L'espérance de vie moyenne est de 7 jours. La prévalence moyenne est de 1 naissance sur 17000.

au premier ou au deuxième trimestre de la grossesse). Ce risque « a priori » d'une femme enceinte sera multiplié par un risque relatif calculé d'après les résultats obtenus par chacun des marqueurs échographiques ainsi que par les examens biochimiques pour aboutir au risque final.

La mesure de la clarté nucale<sup>2</sup>, durant le premier trimestre de la grossesse (entre la 11<sup>ème</sup> et la 14<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée) permet de dépister environ 80 % des fœtus atteints de trisomie 21, si la valeur de la clarté nucale est supérieure au percentile 95 attendu pour une certaine longueur crânio-caudale<sup>3</sup> du fœtus. En rajoutant les résultats de valeurs biochimiques (mesure du  $\beta$ -HCG et du PAPP-A pendant le premier trimestre), le taux de dépistage se situe aux alentours de 90 % pour la trisomie 21, pour 5 % de résultats faux positifs.(10;11)

Depuis les années 2000, l'utilisation par certains centres de nouveaux marqueurs échographiques lors de l'échographie du premier trimestre permet d'améliorer le taux de dépistage de la trisomie 21 en arrivant à un taux de détection d'environ 98 %, pour un même taux de 5 % de faux positifs. (12-14) Cette efficacité des tests échographiques n'est possible que si les échographistes pratiquant ces examens ont reçu une formation et sont soumis à des audits externes permanents qui garantissent la qualité de leurs mesures. Notons au passage que, dans notre pays, au moins 20% des femmes enceintes ne bénéficient pas d'un suivi précoce et échappent à l'échographie de la 12<sup>ème</sup> semaine.

### **Le développement du NIPT**

En 1997, l'équipe de recherche du Dr. Dennis Lo d'Oxford a montré que de l'ADN fœtal libre (cffDNA) pouvait être trouvé dans le sang maternel durant la grossesse (15). Ce cffDNA provient du placenta (cellules trophoblastiques) et est constitué de petits fragments comportant environ 150-200 paires de bases. Ils représentent l'ensemble du génome du fœtus. On peut déjà trouver ce cffDNA dans le plasma maternel dès la quatrième semaine de grossesse. La fraction fœtale (rapport entre l'ADN fœtal libre et l'ADN maternel libre) augmente avec la durée de la grossesse pour atteindre une moyenne de 10% (16). Différents facteurs liés à la mère ou au fœtus peuvent influencer cette fraction (par ex. l'obésité, une grossesse gémellaire, la fécondation in vitro etc.). Ces fragments d'ADN ont une courte période de demi-vie : deux heures après l'accouchement, on ne trouve déjà plus de cffDNA

---

<sup>2</sup> La mesure de la clarté nucale est un examen échographique du fœtus, entre la 11<sup>ème</sup> et la 14<sup>ème</sup> semaine de la grossesse, au cours duquel l'épaisseur de la zone de clarté nucale est mesurée. La clarté nucale est un petit décollement entre la peau et le rachis, au niveau de la nuque. Présent chez tous les fœtus lors du premier trimestre de la grossesse, ce décollement disparaît ensuite.

<sup>3</sup> La longueur crânio-caudale du fœtus est la longueur qui va du crâne au coccyx.

chez la mère.

Depuis cette découverte, on a cherché de manière soutenue des méthodes qui permettraient de réaliser un diagnostic prénatal non-invasif, et en particulier une méthode qui permettrait de détecter les trisomies fréquentes (13, 18 et 21). Ce n'est que depuis le développement et l'implémentation de nouvelles technologies de séquençage - séquençage massif en parallèle ou séquençage haut débit - qu'il est devenu possible de dépister les trisomies fœtales avec un degré de sensibilité élevé. (17;18)

Avec l'aide du séquençage massif en parallèle, les fragments de cfDNA peuvent être lus et quantifiés. Cette quantification forme la base du test NIPT actuel: des millions de petits fragments sont lus (« reads ») et cette manière de faire permet de détecter de subtiles modifications présentes dans l'ADN fœtal. Par la lecture et le comptage de millions de petits fragments, il devient possible de comparer le nombre de molécules d'ADN, par exemple du chromosome 21, dans l'échantillon du test avec une échelle de référence. Une augmentation significative statistiquement du nombre d'éléments lus, provenant par exemple du chromosome 21, montre une trisomie du fœtus. Différents algorithmes ont été développés pour analyser de manière statistique cette quantification. (19)

La plupart des tests NIP ont une vision pangénomique, dans laquelle tous les chromosomes sont séquencés. Le séquençage pangénomique n'implique toutefois pas la règle que toutes les séquences sont analysées. Dans la plupart des tests, seules les analyses d'une trisomie des chromosomes 21 et 18 ont été validées étant donné que ces aneuploïdies sont les plus fréquentes. D'un autre côté, des tests NIP peuvent se limiter par exemple aux chromosomes 13, 18 et 21. On parle alors de tests « ciblés ».

Plusieurs études ont montré que le NIPT est précis et offre une valeur prédictive, positive et négative très élevée pour le groupe de femmes enceintes présentant un risque élevé de trisomie 21 (>1/300). En ce qui concerne la population de femmes enceintes qui ne présente pas un risque élevé d'aneuploïdies, on obtient aussi un degré de détection élevé (>99%) avec peu de faux positifs (<0,1%) pour les trois trisomies. (20-23) Toutefois, le NIPT ne peut jamais atteindre une précision de 100% étant donné que l'ADN fœtal libre provient du placenta et qu'il existe une possibilité de mosaïque placentaire<sup>4</sup>. Si on souhaite une certitude à 100%, une ponction amniotique est donc toujours nécessaire en cas de résultat NIPT anormal, afin de confirmer que c'est effectivement le fœtus lui-même qui est atteint.

---

<sup>4</sup> Mosaïque : coexistence de deux (ou plusieurs) lignes de cellules avec des compositions chromosomiques différentes dans un individu.

Ainsi, à l'aide de l'analyse de l'ADN fœtal libre dans le sang maternel (NIPT), on peut hausser à 99,5% le taux de détection de la trisomie 21 principalement, avec un nombre de faux positifs extrêmement bas (moins de 0,1%) (24). En ce qui concerne le débat concernant la fiabilité du NIPT, nous renvoyons aux rapports du Conseil Supérieur de la Santé (25) et du Centre fédéral d'Expertise des Soins de Santé. (26)

### III. Cadre juridique

Le cadre juridique et déontologique dans lequel un dépistage prénatal non-invasif peut être organisé est relativement clair et cohérent. Les textes en vigueur mettent tous l'accent sur l'information à dispenser et le respect de l'autonomie du patient.

Le Code de déontologie médicale auquel tout médecin est soumis impose avec force l'information correcte du patient, d'une manière générale pour toute mesure diagnostique ou thérapeutique proposée, et plus spécifiquement pour les problèmes concernant la reproduction et en cas de pathologie maternelle ou fœtale. Dans ce domaine particulier, il y a une insistance sur l'obligation de donner aux intéressés toutes les informations nécessaires (art. 85), d'informer complètement sa patiente, de respecter son autonomie et d'obtenir son consentement éclairé (art. 86).

*La loi du 3 avril 1990 relative à l'interruption de grossesse* doit également être prise en considération puisque le dépistage par NIPT concerne des affections du fœtus pour lesquelles il n'existe pas de traitement. Cette loi prévoit deux situations qui autorisent l'interruption de grossesse et chacune peut se retrouver dans le cas des trisomies dépistées après un NIPT. La première hypothèse est celle de la situation de détresse de la femme enceinte depuis moins de 13 semaines (« avant la fin de la douzième semaine de la conception » selon le texte de la loi); l'intérêt du dépistage par le test NIPT à partir de la 11<sup>ème</sup> semaine apparaît clairement. Cette situation, cependant, ne se présente que rarement car le NIPT doit encore être confirmé par une amniocentèse, ce qui se fait au plus tôt dans la 15<sup>ème</sup> semaine de grossesse. Dans la deuxième situation, une interruption de grossesse au-delà de la 13<sup>ème</sup> semaine est invoquée en considérant que les trisomies sont des affections incurables et d'une particulière gravité.

*La loi du 22 août 2002 relative aux droits du patient* précise, entre autres, que le patient a droit à

- des prestations de qualité répondant à ses besoins et ce, dans le respect de sa dignité humaine et de son autonomie et sans qu'une distinction d'aucune sorte ne soit faite (art.5) ;
- recevoir toutes les informations qui le concernent et peuvent lui être nécessaires pour comprendre son état de santé et son évolution probable (art.7) ;

- consentir librement à toute intervention du praticien professionnel moyennant information préalable. La notion de ce qu'est une information préalable à toute intervention est largement étendue et détaillée dans la loi qui y inclut « l'objectif, la nature, le degré d'urgence, la durée, la fréquence, les contre-indications, effets secondaires et risques inhérents à l'intervention et pertinents pour le patient, les soins de suivi, les alternatives possibles et les répercussions financières ». Il est aussi précisé que les informations sont fournies préalablement et en temps opportun (art. 8) ;
- être assuré de la protection de sa vie privée (art 10).

La loi relative aux droits du patient définit de manière très large les soins de santé: « services dispensés par un praticien professionnel en vue de promouvoir, de déterminer, de conserver, de restaurer ou d'améliorer l'état de santé d'un patient, de modifier son apparence corporelle à des fins principalement esthétiques ou de l'accompagner en fin de vie ». (art. 2)

Ce cadre légal et déontologique ne serait pas complet sans un rappel du droit pour le praticien à « ne prendre que des décisions dictées par sa science et sa conscience ». (Code de déontologie médicale, art. 32)

Une clause de conscience se retrouve sous une autre formulation dans la loi du 3 avril 1990 déjà citée: « Aucun médecin, aucun infirmier, ou infirmière, aucun auxiliaire médical n'est tenu de concourir à une interruption de grossesse ». Il est évident que la clause de conscience, droit du praticien, ne le libère en aucune manière de son devoir de conseiller et de renseigner la patiente en tous points, y compris de la possibilité d'un avortement.

## **IV. Considérations éthiques**

### **IV.1. Dépistage prénatal : un domaine éthique sensible**

Le Comité reconnaît la sensibilité éthique liée à un dépistage prénatal.

Premièrement, un dépistage prénatal est toujours lié aux discussions sociétales concernant la protection qu'il faut accorder à l'embryon. Dans son avis n°18 (27), le Comité a déjà exposé en détail différents points de vue concernant l'embryon. De ces différents points de vue concernant cette protection découlent des points de vue différents concernant le dépistage prénatal et l'interruption de grossesse. Dans ce contexte, la question de ce qu'est une affection « grave » se pose également.

Deuxièmement, les discussions éthiques à propos du dépistage prénatal sont liées au jugement de valeur qu'emporte une interruption de grossesse sur les personnes qui souffrent d'une affection déterminée. (28) Parmi les protagonistes de ce débat, certains craignent que

le dépistage prénatal et l'interruption de grossesse agissent de manière discriminante envers les personnes porteuses de cette affection et puissent entraîner un démantèlement du soutien et de la solidarité sociale dans les soins en faveur de ce groupe. (29) Certains groupes de patients ont ainsi souligné le fait qu'un test prénatal et une interruption de grossesse motivée par leur affection pouvaient être ressentis comme un rejet de leur droit à l'existence et de leur valeur, et étaient un déni du principe de non-discrimination. (30) D'autres ont cependant souligné que l'interruption de grossesse motivée par le handicap dont souffre le fœtus prévenait beaucoup de souffrances ultérieures. Selon certains, nous avons l'obligation morale, si c'est possible, d'éviter cette future souffrance et de veiller à ce que l'enfant naisse avec la meilleure vie possible, partant du principe que la vie d'un enfant sans handicap est meilleure que celle d'un enfant avec un handicap. (31)

Troisièmement, les discussions éthiques concernent l'impact social du dépistage prénatal. Selon certains, le dépistage prénatal nourrit l'idée que la grossesse et le fait d'avoir des enfants constitue un processus contrôlable et gérable par lequel les parents obtiennent un contrôle important sur les caractéristiques génétiques de leur descendance. (32) Des critiques estiment que cette évolution pourrait créer une pression sociale pour réaliser le test prénatal. Au final, ceci pourrait amener à considérer le fait d'avoir des enfants avec un handicap comme étant irresponsable parce que ce risque aurait pu être évité.

Ce débat fondamental concernant l'opportunité du dépistage prénatal va au-delà du sujet de cet avis, mais fait partie, sans aucun doute, d'un débat sociétal plus vaste au sein duquel le NIPT se situe. Il convient également de noter que le dépistage prénatal est considéré comme un moyen qui permet aux femmes et aux couples d'exercer leur autonomie reproductive. Cette autonomie reproductive ne consiste pas seulement en ce qu'ils puissent décider eux-mêmes s'ils veulent un enfant mais aussi, dans une certaine mesure, en ce qu'ils puissent prendre connaissance de la santé de leur enfant. Le fait d'avoir un enfant avec un handicap sérieux est une charge lourde dans la vie de nombreux couples et implique souvent une restriction importante des projets de vie que ces personnes peuvent avoir. Grâce aux avantages spécifiques que le NIPT possède par rapport aux autres méthodes de diagnostic prénatal, les couples ont désormais la possibilité de connaître l'état de santé de leur futur enfant avec beaucoup moins de risques d'une fausse couche et avec une réduction de la charge psychique propre au test invasif

Dans ce contexte, le Comité souhaite mettre l'accent sur le fait que les tests prénataux en général et le NIPT pour les trisomies 13, 18 et 21, en particulier, doivent satisfaire à des critères de précaution particuliers.

Contrairement à une offre de dépistage (par exemple: dépistage du cancer de l'intestin ou dépistage néonatal) dont le but est la détection précoce d'une affection pour laquelle des

actions préventives ou thérapeutiques sont possibles, le but d'un dépistage prénatal d'anomalies fœtales (comme les trisomies 21, 13 ou 18) est d'informer les femmes enceintes à propos de l'état de santé du fœtus afin qu'elles soient en mesure de poser des choix reproductifs autonomes.

L'utilisation du terme « prévention » dans le contexte du dépistage prénatal des trisomies 21, 13 et 18 est en cela inadéquat. (33) Du point de vue de l'autorité, le but d'un dépistage prénatal n'est pas de prévenir certaines affections, mais d'offrir « aux participants des options rationnelles d'action » (33) et de rendre possible des choix éclairés. La prévention de certaines affections est une suite possible de choix qui sont faits par les citoyens individuels. Il s'agit d'une distinction subtile mais importante. L'autorité ne peut, en effet, pas imposer de choix reproductifs à ses citoyens.

L'implication de l'autorité dans une offre de dépistage prénatal est sans aucun doute un thème extrêmement sensible. Selon certains, le fait d'organiser ou de rembourser un dépistage prénatal pour la trisomie 21, 18 ou 13 n'est jamais neutre. Ceci ressort, par exemple, du nombre de réactions sociales à la question de l'opportunité du dépistage de la trisomie 21. (34) D'où la critique qu'il existe de toute façon une pression sociale, politique et médicale afin de ne pas laisser naître certains enfants (par exemple les enfants avec le syndrome de Down). Dans ce débat, le concept d'eugénisme revient souvent. Le fait que l'autorité prévoie de l'argent pour financer un programme de dépistage pourrait être interprété comme une mesure eugénique car cela pourrait suggérer que les personnes porteuses d'une telle affection ne sont pas les bienvenues dans notre société. Le mot 'eugénisme' est cependant utilisé à tort dans ce contexte car ce concept renvoie à un contexte dans lequel une autorité impose des choix reproductifs. Le Comité est d'avis que les autorités publiques peuvent jouer un rôle important dans la facilitation de l'accès des femmes enceintes à des tests prénataux sûrs et fiables, qui leur procurent l'information requise pour pouvoir poser en toute liberté les choix de reproduction qui leur conviennent. En cela, elles doivent pouvoir compter sur un accompagnement et un soutien satisfaisants.

D'un point de vue éthique, ni un test prénatal, ni la suite à donner à un tel test ne peuvent être imposés aux femmes enceintes. Offrir le choix de mettre fin ou non à une grossesse parce qu'une affection a été détectée chez le fœtus n'implique pas nécessairement l'idée que la vie de ces personnes serait de moindre valeur et qu'il aurait mieux valu qu'elles ne soient pas nées. (35)

Partant de ce point de vue, le Comité souhaite mettre en avant un certain nombre de critères de précaution dans le contexte de la mise en place du NIPT. Ne pas satisfaire à ces exigences pourrait en effet avoir des effets négatifs, tels que manque d'informations ou de conseils

appropriés, choix en matière de reproduction pas ou insuffisamment informés, pression sociale ou stigmatisation. Le Comité signale que ces critères de précaution sont importants pour toute forme de dépistage prénatal et pas uniquement pour les NIPT.

## **IV.2. Les critères de précaution**

### ***IV. 2.1. Défis cliniques et techniques et conséquences sociales***

Actuellement, les NIPT sont déjà largement implémentés dans la pratique clinique, aussi bien au niveau international (36) qu'au niveau de la Belgique (37). En particulier, un grand nombre de femmes enceintes qui présentent un risque élevé (à cause de leur âge ou du résultat du test combiné) utilisent déjà ce test. En outre, certaines femmes enceintes le demandent également, alors qu'elles ne sont pas concernées par un risque élevé.

L'introduction du NIPT ne peut pas non plus être prise en considération indépendamment d'autres aspects et techniques qui sont utilisés dans l'environnement prénatal, comme le contrôle de qualité des échographies et des tests combinés.

Le grand avantage du NIPT est qu'il permet d'éviter le risque de fausse couche (actuellement évalué à 0,5-1%) lié aux tests prénataux invasifs. Cet aspect du NIPT est perçu par les femmes enceintes aussi comme étant son plus grand avantage. (38) Le test invasif (c.-à-d. l'amniocentèse) n'est en effet plus proposé comme test de confirmation qu'aux seules femmes enceintes qui ont un résultat anormal au NIPT. Ceci rend certes la procédure plus longue et plus lourde pour ces femmes étant donné qu'une étape supplémentaire intervient dans le dépistage prénatal mais les avantages semblent bien peser plus que les inconvénients. La possibilité de réaliser ce test plus tôt au cours de la grossesse, par comparaison avec le test combiné, est également perçue comme un avantage. Cependant, le NIPT ne peut pas complètement remplacer le dépistage prénatal actuel car des informations cliniques pertinentes supplémentaires, autres que pour les trisomies 13, 18 et 21 peuvent ainsi être perdues. (21) Il en va ainsi dans les cas d'anomalies congénitales multiples : un test invasif est préférable au NIPT car il est nécessaire d'examiner chacune des 23 paires de chromosomes pour cette indication.

Il convient également de noter que le risque d'avoir un enfant atteint de trisomie 21, 13 ou 18 ne se répartit pas uniformément sur toutes les femmes enceintes. Les facteurs de risque communément retenus sont (1) un âge élevé de la femme enceinte (l'âge de 35 ans est considéré ici comme significatif); (2) un test combiné positif; (3) des grossesses précédentes avec aneuploïdies ou (4) des risques génétiques connus. (39) En ce qui concerne le groupe de femmes concernées par ces facteurs de risque, le NIPT donnera un meilleur rendement dans la détection des trisomies que dans un groupe à faible risque.

Le NIPT est néanmoins également précieux pour les femmes qui ne présentent pas un risque élevé d'aneuploïdies. (40) Tout d'abord, le désir de pouvoir poser des choix reproductifs personnels n'est pas nécessairement lié à un risque accru et, *toutes* les femmes enceintes peuvent revendiquer le droit à l'autonomie reproductive, et revendiquer l'information dont elles ont besoin pour pouvoir exercer cette autonomie.

En outre, les différentes études qui ont été réalisées pour valider l'utilité clinique du NIPT en ce qui concerne les grossesses à faible risque (21, 22, 41) indiquent que l'implémentation du NIPT pourrait améliorer le degré de détection des aneuploïdies et limiter le nombre des faux-positifs. Le nombre de femmes qui subissent donc inutilement un test invasif pour la trisomie 21 devrait ainsi pouvoir être réduit. En ce qui concerne la trisomie 13, le nombre de faux positifs varie en fonction de la technologie qui est utilisée. (42) Une validation du test pour la trisomie 13 est donc essentielle si celle-ci est intégrée dans le NIPT.

#### ***IV.2.2. Garantir l'accès à une offre de test***

En Belgique, toutes les femmes enceintes ont, en principe, accès au NIPT. Néanmoins, certains obstacles peuvent empêcher l'accès effectif à ce test. En premier lieu, le coût, important, est en ce moment totalement à charge de la femme enceinte. Un certain nombre de mutualités a d'ailleurs décidé, d'initiative, de rembourser partiellement le NIPT. En second lieu, il n'est pas certain qu'une discussion concernant la possibilité de choisir le NIPT ait lieu de manière systématique avec les femmes au cours du suivi de la grossesse.

A ce propos, on remarquera aussi que, trop souvent encore, des femmes enceintes ne se font pas suivre médicalement durant leur grossesse ou se font suivre tardivement. Il faut donc aussi faire des efforts pour garantir l'accès des groupes sociaux faibles à un suivi médical de grossesse de qualité.

Le Comité est inquiet des inégalités de soins que l'usage du NIPT est susceptible de créer si le NIPT n'est disponible que moyennant un paiement émanant directement de la femme enceinte. Des considérations d'équité amènent le Comité à dire l'importance d'assurer une large accessibilité des technologies nouvelles et fiables. L'autorités doit, bien entendu, faire une évaluation de ce qu'est une répartition efficace des finances publiques. Un remboursement en fonction du risque couru est, en principe, une option qui se défend, à condition qu'elle soit suffisamment fondée. Mais il se pose un conflit éthique important si le NIPT est présenté de plus en plus souvent aux femmes enceintes comme le test le plus sûr et le plus fiable, alors que l'accès à ce test est freiné parce qu'il n'est pas remboursé ou qu'il est remboursé seulement pour un groupe limité.

Le personnel soignant s'attend à ce que plus de femmes enceintes optent pour le NIPT que celles qui passent aujourd'hui un dépistage prénatal. (43) Certains soignants d'un groupe de réflexion mené par Hill et al (44) pensent que le NIPT amènera une augmentation du nombre de patientes qui utilisera ce test pour obtenir des informations sur le fœtus, sans que le résultat n'ait d'influence sur le cours subséquent de la grossesse. Le raisonnement suivi est que, précisément parce que le NIPT présente un risque très bas pour la grossesse, il sera apprécié par les femmes qui souhaitent obtenir des informations sur leur grossesse mais qui refuseraient une interruption de grossesse ou qui refuseraient un test invasif à cause du risque de fausse-couche. (45;46)

#### ***IV.2.3. La prévention de la banalisation et la facilitation d'une prise de décision informée***

Le Comité est d'avis que toutes les femmes enceintes devraient être informées quant à la possibilité d'opter pour le NIPT, et encourage donc les professionnels de la santé à discuter avec leurs patientes, à temps et attentivement, de l'offre des tests prénataux, avec une information appropriée sur les tests et leur impact, et en respectant le libre choix de ces femmes quant à l'acceptation, ou non, de l'offre de test. Corollairement, le Comité appelle à une vigilance particulière quant au risque de banalisation du test. En effet, proposés de manière routinière, on risque de voir le counseling et la décision d'utiliser le test se passer de manière moins réfléchie.

Dans le contexte du dépistage prénatal actuel aussi, diverses études ont déjà montré dans le passé que les femmes enceintes n'appréhendaient pas toujours la signification et les implications d'un dépistage prénatal et n'étaient pas toujours conscientes qu'elles subissaient un test de dépistage prénatal. (47-51)

Plusieurs études sur les NIPT ont déjà montré le risque que des femmes ne puissent ressentir une pression sociale pour passer un test considéré comme sûr et « facile ». (46) Le caractère invasif de l'examen prénatal actuel rend le pas vers ce test plus difficile et incite les femmes enceintes à réfléchir soigneusement à leur choix. Le caractère non-invasif du NIPT rend le pas vers le test plus facile, ce qui peut être tout à la fois un avantage et un inconvénient.

Si le NIPT est introduit en tant que test de première ligne, la prévention de la banalisation de l'offre de ce test deviendra peut-être l'un des plus grands défis éthiques à relever. (5;7;47) Il existe en effet un risque que les soignants présentent le test NIPT comme un test de routine, sans laisser de manière expresse la possibilité aux femmes enceintes de ne pas subir le test comme résultat d'un choix informé. (7) Si le NIPT est considéré comme un test de suivi, le risque de banalisation est diminué car les femmes enceintes testées positives après le test combiné sont placées par le personnel soignant devant un nouveau moment de choix durant lequel elles doivent prendre la décision de subir ou non le NIPT. (48)

Le Comité est d'avis que le risque de la banalisation ne peut être limité qu'en accordant plus d'attention aux conditions d'une prise de décision consciencieuse. Ainsi, les femmes enceintes doivent être suffisamment informées des propriétés, limitations et conséquences du NIPT, ainsi que des risques. L'information suffisante est une condition nécessaire afin de pouvoir accepter ou refuser un test prénatal avec une compréhension suffisante. A cet effet, les femmes enceintes doivent avoir accès aussi bien à des dépliants ou sites web offrant une information sur le NIPT qu'à des soignants qui peuvent les informer et répondre à leurs questions.

Des enquêtes auprès de femmes enceintes montrent que l'offre d'information concernant le test combiné actuel est parfois trop sommaire. (49-51) Une explication possible en est que le personnel soignant accorderait moins de temps à l'information des femmes avec un risque a priori bas par rapport à celles qui ont obtenu un résultat avec un risque élevé et qui se trouvent devant le choix d'un prélèvement des villosités ou une ponction amniotique. (52) Cette constatation est importante pour le NIPT. Dans un contexte où le NIPT serait offert seulement aux femmes avec un risque élevé, la garantie d'une meilleure information est en effet plus grande. L'information en matière d'examen prénatal arrive en effet par étapes, avec pour chaque étape une nouvelle possibilité d'offre d'information. De plus, il s'agirait alors d'un groupe relativement restreint qui serait donc « gérable » pour le personnel soignant qui doit prévoir le counseling. Si le NIPT est par contre offert à toutes les femmes enceintes, cela risque de créer une pression plus importante sur le personnel soignant. Pour les soignants cela signifierait probablement moins de temps pour le counseling et pour les patients, moins de temps pour assimiler l'information sur le test et ses implications. (52; 53) L'offre d'information doit en effet être fournie en tenant compte des besoins d'informations du patient, dans le respect de ses considérations morales et de manière non-directive. Ceci doit créer les conditions possibles pour qu'une femme enceinte arrive à un choix informé sans pression externe. L'attention portée à une offre d'information de qualité dans le respect du patient ne doit pas seulement se traduire dans l'accompagnement du patient durant l'exécution du NIPT mais aussi dans la communication du résultat du test et l'accompagnement lors des étapes éventuelles qui suivront.

#### ***IV.2.4. Mises en évidence d'informations non recherchées***

Il arrive de temps en temps qu'un examen donné ou un certain test diagnostic donne une information non recherchée qui peut être pertinente pour le patient mais sans lien avec la question d'origine. Quand cette information peut donner lieu à une intervention préventive ou thérapeutique, il est important de partager cette information avec le patient dans un contexte clinique génétique. Le fait de ne pas communiquer à ce sujet peut être considéré comme une négligence grave. Les débats concernant les découvertes fortuites qui existent actuellement à propos de l'analyse du génome d'enfants et d'adultes se posent aussi à l'occasion d'une

analyse génétique du fœtus. Il est indispensable d'accorder le temps nécessaire dans un conseil génétique avant et après le test.

#### ***IV.2.5. Rôle de l'autorité dans la garantie des critères de précaution***

Des considérations esquissées ci-avant à propos du but du dépistage prénatal, il ressort qu'un rôle important est réservé aux autorités publiques. En effet, les autorités doivent tout d'abord garantir qu'il existe le moins d'imprécision possible à propos du but du dépistage prénatal. Une offre de dépistage vise à offrir à la population des choix informés et cette liberté de choix doit être protégée. (35) Une offre de dépistage ne peut pas être transformée en un contexte eugénique dissimulé dans lequel les couples, en pratique, n'ont plus de choix. Ceci signifie que l'autorité, en collaboration avec le personnel soignant, doit veiller au développement d'une information de qualité mettant en avant les avantages et inconvénients du NIPT.

Dans le contexte du dépistage prénatal, l'autorité a un rôle de gestion et de coordination. Les femmes enceintes ont tout intérêt à ce qu'un dépistage prénatal réponde à des normes de qualité strictes. L'autorité doit en outre garantir la qualité de l'information, le soin du conseil génétique, le contrôle de qualité sur l'offre de test, le développement du trajet de soins, l'accès à l'offre de test et un usage ciblé des moyens de l'autorité. Les personnes vulnérables dans la société et les groupes à risques spécifiques doivent en outre recevoir une attention particulière. En même temps, un soutien satisfaisant doit être proposé aux femmes enceintes qui choisissent de poursuivre une grossesse. Les personnes présentant une déficience physique ou mentale sont des citoyens à part entière. Ceci implique que l'autorité doit veiller à un bon soutien dans l'enseignement, à un accompagnement à domicile adéquat, à des soins médicaux corrects, et à des équipements résidentiels et non résidentiels.

## V. Conclusion

Il a été demandé au Comité Consultatif de Bioéthique de rendre un avis concernant les dimensions éthiques que le test prénatal non invasif met en jeu. L'avis se concentre sur les dimensions éthiques que ce test engendre dans le contexte de l'implémentation dans les soins de santé. Etant donné que, actuellement et pour autant que le Comité consultatif de Bioéthique ait pu en juger, le test prénatal non invasif pour les trisomies 21, 13 et 18 n'est pas directement mis à disposition du consommateur via internet, ce volet est délibérément laissé hors avis. De plus, le Comité Consultatif de Bioéthique et le Conseil supérieur de la santé ont déjà par le passé rendu des avis sur les autotests génétiques. (54-55) Dans le présent avis, le Comité n'a pas eu comme but de prendre comme sujet de débat l'opportunité du dépistage prénatal comme tel, mais plutôt d'identifier des questions prioritaires lors de la mise en place du NIPT dans le domaine des soins de santé et de la pratique clinique. Le Comité est arrivé aux conclusions et recommandations suivantes.

- 1) Le dépistage prénatal est un domaine chargé d'une sensibilité éthique particulière. En effet, dans ce domaine se rejoignent les débats qui relient entre eux le droit à la dignité et l'intérêt de l'embryon, la liberté de choix des femmes enceintes et l'attitude appropriée du personnel soignant. Toute forme de dépistage prénatal susceptible d'aboutir à une interruption de grossesse est également sujet potentiel d'un débat éthique. Le Comité veut dès lors mettre l'accent sur le fait que toute offre de dépistage prénatal, et en particulier le NIPT, doit veiller à rendre possible pour la femme enceinte la prise de décision sur base bien informée. L'offre d'un dépistage prénatal ne peut en aucun cas entraîner l'obligation de certains choix.
- 2) Dans cette perspective, un rôle important est réservé à l'autorité publique à qui il revient de gérer et de coordonner l'implémentation du dépistage prénatal, en accordant l'attention nécessaire au contrôle de qualité de l'offre de test, à la qualité des informations, au soin du counseling et à l'accès à l'offre de test. Les personnes vulnérables dans la société et les groupes à risques spécifiques doivent ainsi être l'objet d'une attention particulière.
- 3) Un risque de banalisation, de conformisme et de pression sociale n'est pas à exclure dans le contexte du NIPT. Le Comité consultatif de Bioéthique est d'avis que ce risque ne peut être évité qu'en garantissant les conditions d'une prise de décision consciencieuse. En outre, les femmes enceintes doivent être suffisamment informées des caractéristiques, des limitations et des conséquences du test prénatal non-invasif.
- 4) Des considérations d'équité amènent le Comité à dire l'importance d'assurer une large

accessibilité d'une technologie nouvelle et fiable comme le NIPT. Bien qu'une autorité soit en effet tenue de faire une évaluation des coûts de différentes options possibles de politique en matière de soins de santé, il se pose un problème éthique d'équité si le NIPT est le test le plus sûr et le plus fiable, alors que l'accès à ce test est freiné par des obstacles financiers.

- 5) Le Comité souligne également l'importance du soutien à apporter aux femmes enceintes, qui choisissent de poursuivre une grossesse. Ceci implique aussi que l'autorité doit prévoir le soutien nécessaire aux personnes qui présentent un handicap physique ou mental, en particulier dans les domaines de l'enseignement, de l'accompagnement personnel et dans l'encadrement résidentiel ou non résidentiel.

\*\*\*

## Liste de références

- (1) Vanstone M, King C, de Vrijer B, Nisker J. Non-invasive prenatal testing: ethics and policy considerations. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36(6):515-526.
- (2) Skirton H, Goldsmith L, Chitty LS. An easy test but a hard decision: ethical issues concerning non-invasive prenatal testing for autosomal recessive disorders. *European Journal of Human Genetics* 2014.
- (3) Deans Z, Hill M, Chitty LS, Lewis C. Non-invasive prenatal testing for single gene disorders: exploring the ethics. *European Journal of Human Genetics* 2013; 21(7):713-718.
- (4) de Jong A, Dondorp WJ, Frints SG, de Die-Smulders CE, de Wert GM. Non-invasive prenatal diagnosis for aneuploidy: toward an integral ethical assessment. *Human Reproduction* 2011; 26(11):2915-2917.
- (5) Ethical aspects arising from non-invasive fetal diagnosis. Elsevier; 2008.
- (6) Benn PA, Chapman AR. Ethical challenges in providing noninvasive prenatal diagnosis. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2010; 22(2):128-134.
- (7) Schmitz D, Netzer C, Henn W. An offer you can't refuse? Ethical implications of non-invasive prenatal diagnosis. *Nature Reviews Genetics* 2009; 10(8):515.
- (8) Donley G, Hull SC, Berkman BE. Prenatal whole genome sequencing. *Hastings Center Report* 2012; 42(4):28-40.
- (9) de Jong A, Dondorp WJ, de Die-Smulders CE, Frints SG, de Wert GM. Non-invasive prenatal testing: ethical issues explored. *European Journal of Human Genetics* 2010; 18(3):272-277.
- (10) Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31(1):7-15.
- (11) Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(1):45-67.
- (12) Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11 to 14 weeks of gestation: an observational study. *The Lancet* 2001; 358(9294):1665-1667.
- (13) Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 1998; 12(6):380-384.
- (14) Falcon O, Faiola S, Huggon I, Allan L, Nicolaides KH. Fetal tricuspid regurgitation at the 11+ 0 to 13+ 6 week scan: association with chromosomal defects and reproducibility of the method. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2006; 27(6):609-612.
- (15) Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997; 350(9076):485-487.
- (16) Ashoor G, Syngelaki A, Poon LC, Rezende JC, Nicolaides KH. Fetal fraction in maternal

- plasma cell-free DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41(1):26-32.
- (17) Chiu RW, Chan KC, Gao Y, Lau VY, Zheng W, Leung TY et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(51):20458-20463.
  - (18) Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(42):16266-16271.
  - (19) Bayindir B, Dehaspe L, Brison N, Brady P, Ardui S, Kammoun M et al. Noninvasive prenatal testing using a novel analysis pipeline to screen for all autosomal fetal aneuploidies improves pregnancy management. *Eur J Hum Genet* 2015.
  - (20) Fairbrother G, Johnson S, Musci TJ, Song K. Clinical experience of noninvasive prenatal testing with cell-free DNA for fetal trisomies 21, 18, and 13, in a general screening population. *Prenat Diagn* 2013; 33(6):580-583.
  - (21) Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *American journal of obstetrics and gynecology* 2012; 207(5):374-3e1.
  - (22) Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, Madankumar R, Saffer C, Das AF et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *New England Journal of Medicine* 2014; 370(9):799-808.
  - (23) Zhang H, Gao Y, Jiang F, Fu M, Yuan Y, Guo Y et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146,958 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(5):530-538.
  - (24) Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2015; 45(3):249-266.
  - (25) Conseil Supérieur de la Santé. Mise en oeuvre du screening génétique prénatal non invasif de la trisomie 21 (syndrome de Down) dans la pratique des soins de santé en Belgique. Avis n°8912 du 7 mai 2014.
  - (26) Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé. The non-invasive prenatal test (NIPT) for trisomy 21 - Health economic aspects. Rapport du 22 mai 2014.
  - (27) Comité consultatif de Bioéthique. Avis n°18 du 16 septembre 2002 relatif à la recherche sur l'embryon humain *in vitro*. 2002.
  - (28) Parens E, Asch A. Disability rights critique of prenatal genetic testing: reflections and recommendations. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2003; 9(1):40-47.
  - (29) European Disability Forum. Resolution on prenatal diagnosis and the right to be different. 2003. Brussels, EDF.
  - (30) Lebeer J. Ethische paradoxen aan het begin van het leven. *Ethische Perspectieven* 2008; 18(4):598.

- (31) Savulescu J, Kahane G. The moral obligation to create children with the best chance of the best life. *Bioethics* 2009; 23(5):274-290.
- (32) Moens B, Rigo A. Niet-invasieve prenatale diagnostiek: ethische overwegingen. *Tijdschrift voor Geneeskunde* 2013; 69(7):324-332.
- (33) Health Council of the Netherlands. *Screening: between hope and hype*. Den Haag: 2008.
- (34) Libeer J. Daar is het spook van de eugenetica. *De Standaard* 2014 Jan 9.
- (35) Gezondheidsraad. *NIPT: dynamiek en ethiek van prenatale screening*. Den Haag: Gezondheidsraad; 2013.
- (36) Larion S, Warsof SL, Romary L, Mlynarczyk M, Peleg D, Abuhamad AZ. Uptake of noninvasive prenatal testing at a large academic referral center. *American journal of obstetrics and gynecology* 2014; 211(6):651-6e1.
- (37) Brison N, Bayindir B, Brady P, Dehaspe L, Ardui S, Van Houdt J et al. Clinical implementation of non-invasive prenatal aneuploidy detection. *European Journal of Human Genetics* 2014; 22(suppl 1):19.
- (38) van Schendel RV, Kleinveld JH, Dondorp WJ, Pajkrt E, Timmermans DR, Holtkamp KC et al. Attitudes of pregnant women and male partners towards non-invasive prenatal testing and widening the scope of prenatal screening. *European Journal of Human Genetics* 2014; 22(12):1345-1350.
- (39) American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no. 545: Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2012; 120(6):1532-1534.
- (40) Haymon L, Simi E, Moyer K, Aufox S, Ouyang DW. Clinical implementation of noninvasive prenatal testing among maternal fetal medicine specialists. *Prenatal diagnosis* 2014; 34(5):416-423.
- (41) Song K, Musci TJ, Caughey AB. Clinical utility and cost of non-invasive prenatal testing with cfDNA analysis in high-risk women based on a US population. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2013; 26(12):1180-1185.
- (42) Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, Borry P et al. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *European Journal of Human Genetics* 2015.
- (43) Sayres LC, Allyse M, Norton ME, Cho MK. Cell-free fetal DNA testing: a pilot study of obstetric healthcare provider attitudes toward clinical implementation. *Prenatal diagnosis* 2011; 31(11):1070-1076.
- (44) Hill M, Karunaratna M, Lewis C, Forya F, Chitty L. Views and preferences for the implementation of noninvasive prenatal diagnosis for single gene disorders from health professionals in the united kingdom. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2013; 161(7):1612-1618.
- (45) Chitty LS, Kroese M. Realising the promise of non-invasive prenatal testing. *BMJ* 2015;

350:h1792.

- (46) Lewis C, Silcock C, Chitty LS. Non-invasive prenatal testing for Down's syndrome: pregnant women's views and likely uptake. *Public Health Genomics* 2013; 16(5):223-232.
- (47) Hall A, Bostanci A, Wright CF. Non-invasive prenatal diagnosis using cell-free fetal DNA technology: applications and implications. *Public Health Genomics* 2009; 13(4):246-255.
- (48) Bianchi DW. From prenatal genomic diagnosis to fetal personalized medicine: progress and challenges. *Nature medicine* 2012; 18(7):1041-1051.
- (49) Rowe HJ, Fisher JR, Quinlivan JA. Are pregnant Australian women well informed about prenatal genetic screening? A systematic investigation using the Multidimensional Measure of Informed Choice. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006; 46(5):433-439.
- (50) van den Berg M, Timmermans DR, ten Kate LP, van Vugt JM, van der Wal G. Are pregnant women making informed choices about prenatal screening? *Genetics in Medicine* 2005; 7(5):332-338.
- (51) Kohut RJ, Dewey D, Love EJ. Women's knowledge of prenatal ultrasound and informed choice. *J Genet Couns* 2002; 11(4):265-276.
- (52) Vanstone M, King C, de VB, Nisker J. Non-invasive prenatal testing: ethics and policy considerations. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36(6):515-526.
- (53) Wright C. Cell-free fetal nucleic acids for non-invasive prenatal diagnosis: report of the UK expert working group. PHG Foundation 2009.
- (54) Borry, P., Antoine-Poirel, H., Baatout, S., Blaumeiser, B., Cassiman, J., de Thibault de Boesinghe, L., Fondu, M., Godderis, L., Haufroid, V., Hulstaert, F., Kirsch-Volders, M., Liebaers, I., Loeys, B., Poppe, B., Schamps, G., Van Larebeke, N., Van Nerom, A., Van Oyen, H., Ver Ellen-Dumoulin, C., Vikkula, M. (2012). Direct-to-consumer genetic testing services. Brussels: Superior Health Council.
- (55) Comité consultatif de Bioéthique. Avis n°32 du 5 juillet 2004 relatif à la libre disposition des tests génétiques. 2004.

L'avis a été préparé en commission restreinte 2014/4 composée de :

Coprésidents	Corapporteurs	Membres	Membre du bureau
Nicole Gallus	Pascal Borry	Cathy Herbrand	Geneviève Schamps
Guido Pennings	Jacques Jani	Julien Libbrecht	
		Jacques Machiels	
		Marie-Christine Mauroy	
		Wim Pinxten	
		Robert Rubens	
		Karen Sermon	
		Béatrice Toussaint	
		Frans Van de Merckt	
		Pierre Vanderhaeghen	
		Hilde Van Esch	

#### Membres du secrétariat

Lieven Dejager (juqu'en avril 2015) et Francine Malotaux

#### Experts auditionnés

Dr. Wibo J. Dondorp, Professeur d'éthique biomédicale Université de Maastricht

**Les documents de travail de la commission restreinte 2014/4** - question, contributions personnelles des membres, procès-verbaux des réunions, documents consultés – sont conservés sous formes d'Annexes 2014-4 au centre de documentation du Comité, et peuvent y être consultés et copiés.

\*\*\*

Cet avis est disponible sur : [www.health.belgium.be/bioeth](http://www.health.belgium.be/bioeth)