



COMITÉ CONSULTATIF DE

Bioéthique

DE BELGIQUE

**Avis n° 76 du 30 avril 2021 sur
l'opportunité de communiquer les
aneuploïdies des chromosomes sexuels
(*Sex Chromosomal Aneuploidies, SCA*)
détectées par le diagnostic prénatal non
invasif (NIPT)**

Contenu

Saisine	3
1. Introduction	5
2. SCA: prévalences et caractéristiques	7
2.1 Syndrome de Turner	7
2.2 Syndrome de Klinefelter	8
2.3 Syndrome du triple X	9
2.4 Syndrome du double Y (syndrome de Jacob)	9
2.5 En résumé	10
3. État des lieux du dépistage prénatal	10
4. Cadre juridique	12
5. Considérations éthiques	14
5.1 Intégrer les aneuploïdies chromosomiques sexuelles (SCA) au dépistage standard ?	14
5.1.1 Découvertes fortuites ou anticipées ?	14
5.1.2 Fiabilité et validité	15
5.1.3 Avantages et inconvénients potentiels	16
5.1.4 Que veulent les futur(e)s mères (parents) ?	18
5.2 Prise de décision informée	20
5.2.1 Respect de l'autonomie et consentement éclairé	21
5.2.2 Le risque de surcharge d'information	22
6. Conclusions et recommandations	24
Références	26

DROITS D'AUTEUR

Comité consultatif de Bioéthique de Belgique

E-mail : info.bioeth@health.fgov.be

*Il est permis de citer cet avis pour autant que la source soit indiquée comme suit:
« d'après l'avis n° 76 du Comité consultatif de Bioéthique de Belgique à consulter sur
www.health.belgium.be/bioeth ».*

Saisine

Le 6 septembre 2019, le professeur Elfride De Baere, présidente du Collège Belge de Génétique Humaine et Maladies Rares, a demandé au Comité consultatif de Bioéthique de Belgique de se réunir sur la question de la communication, aux futurs parents, d'informations sur les aneuploïdies chromosomiques sexuelles (SCA) détectées par le diagnostic prénatal non invasif (NIPT).

La demande était libellée dans les termes suivants :

“... En fonction de la technique utilisée, le NIPT peut être exécuté en mode ciblé (targeted), seule une sélection de chromosomes étant étudiée (par exemple uniquement les n^{os} 13, 18 et 21) ou en mode analyse du génome entier. L'approche pangénomique a une sensibilité significativement plus élevée, sans perte de spécificité, que l'autre technique, et c'est pourquoi elle a été mise en œuvre, entre autres par les centres belges de génétique. Étant donné que cette technique permet de dépister d'autres anomalies chromosomiques pertinentes à côté desquelles une approche “ciblée” passerait, elle offre également la possibilité d'améliorer la stratégie prénatale. La Société Belge de Génétique Humaine (BeSHG) a élaboré, en collaboration avec les centres belges de génétique, des lignes directrices applicables à ces observations supplémentaires.

Le NIPT peut aussi permettre d'identifier les chromosomes sexuels. Il est donc possible de déterminer le sexe du fœtus, mais aussi de détecter des anomalies numériques des chromosomes sexuels (ce qu'il est convenu d'appeler des aneuploïdies chromosomiques sexuelles ou SCA). Les principaux syndromes dus aux SCA sont ceux de Turner (45,X; incidence de 1:2500), du triple X (47,XXX), de Klinefelter (47,XXY) et du 47,XYY. Les trois derniers ont une incidence à la naissance, respectivement, d'environ 1:1000 filles ou garçons.

Sa sensibilité et sa spécificité pour les anomalies des chromosomes sexuels, en particulier pour le syndrome de Turner, sont nettement inférieures à celles constatées pour les trisomies autosomiques fréquentes. Le syndrome de Turner peut avoir d'importantes conséquences médicales pour le fœtus et le nouveau-né (œdème, anomalies cardiaques et rénales congénitales...) ou plus tard dans la vie (retard statural et infertilité). D'autres syndromes, comme le Triple X et le Klinefelter, n'ont pas d'implications cliniques périnatales immédiates, mais peuvent se traduire par des caractéristiques postnatales spécifiques quant au développement psychomoteur (en moyenne 10 à 20 points de QI de moins que la moyenne des membres de la famille, moins bonnes aptitudes sociales, rarement : problèmes psychiatriques...) et au développement somatique (taille accrue, infertilité (47,XXY), ménopause précoce/insuffisance ovarienne prématurée dans le 47,XXX...). En général, ces symptômes n'exigent pas d'adaptation directe de la politique périnatale, mais un

diagnostic précoce pourrait être bénéfique pour la santé au travers d'un suivi orienté et d'une intervention précoce. Les conséquences psychologiques, positives ou négatives, d'un diagnostic précoce pour l'enfant et les parents sont insuffisamment documentées.

Pour l'instant, il n'existe pas de lignes directrices et peu de littérature est disponible sur le rapportage des SCA dans le contexte prénatal.

Par la présente, le Collège de Génétique et des Maladies rares demande au Comité consultatif de Bioéthique de Belgique de rendre un avis sur le fait de savoir s'il est souhaitable ou pas de rapporter les SCA. » (traduction de la version originale en néerlandais)

Etant donné que le Collège Belge de Génétique Humaine et Maladies Rares ne fait pas partie des instances habilitées à saisir le Comité consultatif de Bioéthique comme le prévoit l'article 8 de l'accord de coopération du 12 mai 1993, le Comité a décidé lors de sa réunion plénière du 18 novembre 2019, de traiter et de reformuler cette question sous la forme d'une autosaisine.

1. Introduction

Le diagnostic prénatal non invasif (NIPT) est désormais disponible dans beaucoup de pays depuis son introduction dans la pratique clinique en 2011 (Allyse et al., 2015 ; Chandrasekharan et al., 2014 ; Minear et al., 2015). Comme décrit dans l’Avis n°66 du 9 mai 2016 relatif aux défis éthiques posés par le diagnostic prénatal non-invasif pour les trisomies 21, 13 et 18 du Comité consultatif de Bioéthique, le NIPT analyse des fragments d’ADN fœtal libre circulant (cfDNA) dans le sérum sanguin maternel à un stade précoce des grossesses et pose des défis éthiques particuliers. Le NIPT s’est révélé plus précis que les tests de dépistage sérologiques des premier et deuxième trimestres, une sensibilité et une spécificité supérieures à 99 % ayant été rapportées pour la trisomie 21, ainsi que des taux de faux positifs inférieurs à 1 % (Bianchi *et al.*, 2014).

Le cadre belge a ceci d’unique que, depuis juillet 2017, le NIPT est remboursé à partir de 12 semaines de gestation à toutes les femmes enceintes inscrites à l’assurance maladie-invalidité belge. Outil de dépistage de première intention en Belgique, le NIPT devrait être considéré comme un test de dépistage plutôt que comme un test diagnostique. D’habitude, les « tests diagnostiques » livrent des indications soit positives, soit négatives, sur la présence ou l’absence d’une pathologie. À l’inverse, le terme « dépistage » fait référence à l’identification d’un risque de développer une certaine affection. Dès lors, le résultat positif d’un NIPT demande à être confirmé par un test diagnostique comme la choriocentèse (CVS) ou l’amniocentèse. En raison de son degré de précision élevé, l’introduction du NIPT a eu le gros avantage, entre autres, de réduire les tests anténataux invasifs (Dondorp et al., 2015) et le risque de fausses couches qui leur est inhérent. Bien que le risque de fausses couches après CVS ou amniocentèse ait été estimé précédemment à 1 %, des études actuelles évaluent à 0,1 %-0,2 % le risque de perte fœtale lié à l’acte (Salomon et al., 2019 ; Tabor et al., 2009 ; Wulff et al., 2016).

Auparavant, le dépistage prénatal consistant en un test combiné du premier trimestre se focalisait sur la trisomie 21 (syndrome de Down). Avec l’arrivée du NIPT, les trisomies 13 (syndrome de Patau) et 18 (syndrome d’Edwards) sont venues s’ajouter au spectre du dépistage prénatal. Toutefois, l’utilisation de l’ADN fœtal libre (cfDNA) permet en théorie d’analyser la totalité du génome fœtal, ce qui entraîne une augmentation des détections de microdélétions, de microduplications, de trisomies autosomiques rares et de maladies monogéniques, ainsi que d’aneuploïdies des chromosomes sexuels (SCA). Même si le présent avis se concentre principalement sur le dernier groupe d’anomalies, il est clair que l’augmentation des informations disponibles sur le fœtus soulève des questions plus vastes concernant la portée souhaitable du dépistage prénatal.

La demande d'avis du professeur De Baere pose la question de l'opportunité de communiquer des informations prénatales sur les SCA. Cette question pose des défis éthiques relatifs au consentement éclairé et aux limites de l'autonomie de choix des futur(e)s mères (parents), ainsi qu'à l'autonomie et au respect de la vie privée du futur enfant. Elle soulève aussi la question de déterminer si la volonté d'élargir le dépistage prénatal est motivée par le besoin concret et justifié d'obtenir certaines informations ou s'il s'agit plutôt d'un effet secondaire des nouvelles possibilités techniques de dépistage. En outre, nous pouvons nous demander si son application étendue ne recèle pas le risque d'introduire des pratiques « eugéniques » dans notre système de santé et notre société.

En d'autres termes, le Comité observe que la question de la communication des SCA ou de certaines d'entre elles présuppose un consensus (non remis en cause par la saisine) sur le fait que les SCA figurent parmi les affections que le NIPT devrait dépister. Le Comité s'accorde unanimement à dire qu'il faut en premier lieu examiner cette zone d'ombre – en l'occurrence, si les SCA *devraient faire l'objet d'un dépistage prénatal* – avant de se demander *s'il conviendrait d'en rapporter les résultats*.

La Belgique est l'un des rares pays où le NIPT pangénomique est pratiqué de manière standard (Gadsbøll *et al.*, 2020). Cette pratique a été mise en œuvre relativement vite par rapport à d'autres pays, sans grands débats publics préalables, ni délibérations décisives concernant ce qui devait être inclus dans le panel standard du NIPT. C'est pour ces raisons que le Comité a décidé en première instance de déplacer son attention de la question de l'opportunité de rapporter les SCA détectées par des tests pangénomiques vers la question de l'opportunité du dépistage prénatal des SCA. En clair, le Comité propose de reformuler la question comme suit : les SCA font-elles partie des pathologies dans lesquelles un dépistage prénatal standard peut se justifier ? Et, dans l'affirmative, dans quels cas la communication prénatale des résultats du dépistage des SCA est-elle opportune et justifiée ? Dans les lignes qui suivent, le Comité opère une distinction entre un panel NIPT standard, proposé à toutes les femmes enceintes, et un panel NIPT élargi qui peut être proposé aux futurs parents s'ils en font la demande.

La question de l'opportunité du dépistage prénatal des SCA engendre beaucoup de préoccupations éthiques qui ont fait l'objet de discussions dans le cadre général du dépistage prénatal. Parmi ces préoccupations, il y a le risque possible d'un infléchissement des critères de ce qu'est un fonctionnement normal et de pressions potentielles d'ordre médical, politique et sociétal pour dépister. Les questions spécifiques posées par l'Avis n° 33 du Comité sur les thérapies géniques gardent toute leur pertinence en ce qui concerne la question du NIPT : « *Où se situe la frontière entre le pathologique et le normal ? Qu'est-ce que la supposée normalité humaine ? Est-il raisonnable d'envisager une norme à propos de l'espèce humaine ?* »

Qui peut s'attribuer le droit de définir cette norme ? Incarner le mythe du bébé ayant toutes les qualités désirées et sans défaut¹, est-ce un réel progrès ? » (Comité consultatif de Bioéthique, 2005). En pratique, ces questions se traduisent souvent par la difficulté d'évaluer la possibilité d'interrompre la grossesse pour raisons médicales, compte tenu de l'identification prénatale d'une SCA.

Dans le présent Avis, le Comité ne réexaminera pas les sujets abordés dans l'Avis n° 33, mais portera sa réflexion spécifiquement sur l'opportunité du dépistage des SCA et de leur communication avant la naissance.

2. SCA: prévalences et caractéristiques

Un caryotype normal compte 46 chromosomes (23 paires). La partie de l'ADN qui détermine notre sexe se compose d'une paire de chromosomes sexuels : XX pour la femme ou XY pour l'homme. Toutefois, il peut arriver qu'il y ait un chromosome X manquant ou des copies surnuméraires du chromosome X ou Y (ou de parties de ceux-ci), ce que l'on appelle une aneuploïdie du chromosome sexuel (Linden & Bender, 2002). On peut dès lors définir les SCA comme des anomalies numériques des chromosomes X et Y. Les SCA les plus courantes sont la 45, X (syndrome de Turner ou monosomie X), la 47, XXY (syndrome de Klinefelter), la 47, XXX (syndrome du triple X) et la 47, XYY (parfois appelée syndrome de Jacob ou du double Y)².

2.1 Syndrome de Turner

On estime que le syndrome de Turner touche les filles nées vivantes dans une proportion de 1 sur 2500 (Sybert & Mccauley, 2004) à 1 sur 5000 (Ross et al., 2000). Les femmes qui en sont atteintes ont habituellement une stature plus petite que la moyenne et souffrent d'une fertilité fortement réduite ou sont stériles³. Nonante pour cent des filles atteintes d'un syndrome de Turner ont besoin d'une hormonothérapie de substitution pour amorcer leur puberté (Sybert & Mccauley, 2004). Elles peuvent aussi présenter des cardiopathies congénitales et des malformations rénales, une densité osseuse moindre et une hypoacousie. Les femmes souffrant d'un syndrome de Turner ont un QI situé dans la fourchette normale, mais peuvent connaître des difficultés dans leur développement neurocognitif et psychosocial. Certaines de ces difficultés peuvent être liées à une hypo-œstrogénie chronique (Ross et al., 2000). Elles courent un plus grand risque de développer de l'ostéoporose. En

¹ Dans le sens de « sans défaut génétique »

² D'autres variantes moins courantes consistent en la présence de plus d'une copie surnuméraire d'un chromosome sexuel. Le tour d'horizon brossé dans le présent texte se limitera aux SCA les plus courantes.

³ Des experts ont rapporté que les filles atteintes du syndrome de Turner tendent à être seize à dix-huit centimètres plus petites que la population moyenne. Un traitement aux hormones de croissance peut conduire à un rattrapage de six à huit centimètres se traduisant par une taille de 150 centimètres.

raison de complications de cardiopathies et de diabète, les sujets atteints du syndrome de Turner ont une espérance de vie légèrement inférieure à la moyenne (Sybert & Mccauley, 2004).

Un diagnostic précoce semble important pour améliorer l'évolution de leur santé à un stade ultérieur de l'existence. Cela étant, d'après plusieurs études, la plupart des femmes porteuses d'un syndrome de Turner développent des mécanismes d'adaptation efficaces pour faire face au quotidien aux problèmes de santé liés à leur état (Bender et al., 2001 ; Lagrou et al., 2006 ; Stochholm et al., 2012). Des études indiquent qu'elles tendent à être indépendantes et qu'elles mènent une vie relativement normale (Bender et al., 2001). Les personnes atteintes d'un syndrome de Turner mentionnent l'infertilité et la perte d'ouïe comme étant les symptômes les plus dérangeants et pénibles à supporter.

2.2 Syndrome de Klinefelter

La prévalence du Klinefelter se situerait entre 1 sur 450 (Herlihy, Halliday, et al., 2011) et 1 sur 660 (Groth et al., 2013) chez les nouveau-nés de sexe masculin. Une étude de 2008 suggère que ces chiffres sont en hausse (Morris et al., 2008). Cela pourrait être dû à une augmentation de l'âge de la mère et un taux de détection plus élevé (Mennuti et al., 2015).

Le symptôme le plus courant et le plus commun du syndrome de Klinefelter est une baisse sévère de la fertilité, voire un état d'infertilité (Linden & Bender, 2002). Un niveau peu élevé de testostérone est également courant, une étude japonaise signalant que cela est le cas pour environ 50 % des hommes porteurs d'un Klinefelter (Okada et al., 2017). Les grossesses spontanées surviennent rarement chez les personnes diagnostiquées avec Klinefelter et le pourcentage d'hommes qui peuvent être aidés avec des techniques de procréation médicalement assistée est également très limité.

Cela mis à part, les nouveau-nés atteints du syndrome de Klinefelter ont habituellement un phénotype normal (Kornman et al., 2018). Certains hommes porteurs de Klinefelter sont légèrement plus grands que la moyenne. Ils peuvent aussi éprouver certaines difficultés d'apprentissage et de comportement. Les personnes atteintes de Klinefelter peuvent présenter un QI inférieur à celui de leurs frères et sœurs, mais il se situe d'ordinaire dans des valeurs normales. Le Klinefelter est associé à un risque accru de formes légères de retards d'élocution ou de langage et de troubles de l'apprentissage (lecture et écriture) (Linden & Bender, 2002). Les individus atteints de Klinefelter tendent à avoir moins de force musculaire et sont plus à risque d'ostéoporose en raison de leur densité osseuse moindre due à des déséquilibres hormonaux et à leur force musculaire moindre. Toutefois, les avantages de l'hormonothérapie de substitution (apport de testostérone) durant la puberté sont contestés.

Alors que certaines études indiquent qu'un diagnostic précoce est bénéfique (Mennuti et al., 2015) et élargit le spectre des moyens d'action pour préserver potentiellement la fertilité (Hanna et al., 2019), davantage de données scientifiques sont nécessaires pour corroborer ces résultats (Groth et al., 2013). Un grand nombre de personnes atteintes du syndrome de Klinefelter peuvent mener une vie complètement normale, le syndrome n'étant pas diagnostiqué chez certains ou ne l'étant qu'à un âge avancé, par exemple, à la suite de problèmes de fertilité (Herlihy, Gillam, et al., 2011). La qualité de vie des personnes atteintes de Klinefelter est influencée par les conditions physiques et psychologiques liées à leur affection (Skakkebaek et al., 2018) et serait inférieure comparativement à la population générale (Hanna et al., 2019).

2.3 Syndrome du triple X

La prévalence du syndrome du triple X serait de 1 femme sur 1000 (Otter et al., 2010), approximativement 10 % des cas étant cliniquement confirmés. Les filles porteuses de ce syndrome sont souvent de grande stature (Otter et al., 2010 ; Linden & Bender, 2002). Elles présentent parfois un retard du développement de la motricité fine et globale dans l'enfance et à la puberté. À l'âge adulte, il semble qu'elles font face à ces problèmes de coordination en cherchant des emplois appropriés (Otter et al., 2010). Leur QI tend à être inférieur à celui de leurs frères et sœurs, et elles souffrent souvent de problèmes de langage toute leur vie. Une faible estime de soi et des difficultés à nouer des relations sociales sont des problèmes rapportés de manière récurrente chez les porteuses d'un chromosome X surnuméraire (Otter et al., 2010 ; Tartaglia et al., 2010).

Malgré tout, comme d'autres SCA, le triple X est extrêmement variable dans son expression phénotypique et tous les sujets triple X ne présenteront pas les caractéristiques précitées. De plus, de nombreuses filles et femmes porteuses du syndrome triple X ne sont pas diagnostiquées. Il subsiste de nombreuses questions concernant le triple X et de nouveaux travaux de recherche seront nécessaires pour éclaircir la façon dont le triple X affecte les personnes concernées et comment celles-ci peuvent être mieux accompagnées et recevoir un support et des conseils adéquats (Tartaglia et al., 2010).

2.4 Syndrome du double Y (syndrome de Jacob)

Environ 1 bébé né vivant de sexe masculin sur 1000 possède un caryotype XYY (Re & Birkhoff, 2015). Tant des symptômes physiques que psychologiques d'une copie surnuméraire du chromosome Y ont été rapportés, mais les principales anomalies physiques dues au XYY sont peu communes (Linden & Bender, 2002). Le caractère physique le plus répandu est une grande taille : certaines études indiquent que les hommes XYY font habituellement plus de

185 centimètres (Re & Birkhoff, 2015). Le QI tend à se situer dans des valeurs normales, mais peut être légèrement inférieur à celui de la fratrie (Linden & Bender, 2002). Les garçons atteints d'un syndrome du double Y (aussi appelé syndrome de Jacob) présentent un risque accru de retard de la parole et du langage (Linden & Bender, 2002 ; Re & Birkhoff, 2015), de troubles de l'apprentissage et de retards moteurs. Ce syndrome est quelquefois associé à des problèmes de maîtrise des impulsions et à des accès de colère dans l'enfance (Re & Birkhoff, 2015). Certains auteurs ont suggéré que les hommes porteurs d'un syndrome de Jacob ont une espérance de vie normale, et d'autres qu'ils pouvaient présenter une légère augmentation de la mortalité suite à des problèmes liés à leur statut socio-économique (Re & Birkhoff, 2015). Le XYY reste souvent non diagnostiqué.

2.5 En résumé

Dans l'ensemble, la plupart des experts décrivent la majorité des SCA comme des affections bénignes comportant relativement peu d'anomalies physiques graves, à l'exception du syndrome de Turner, qui tend à être associé à une morbidité plus élevée. Une synthèse récente de la littérature a relevé que les sujets atteints d'une trisomie chromosomique sexuelle (47, XXY, 47, XYY, 47, XXX) présentent « une plus grande vulnérabilité aux psychopathologies telles que (des symptômes du) trouble du spectre autistique, trouble du déficit d'attention/d'hyperactivité, angoisse, dépression et, à un moindre degré, troubles psychotiques » (van Rijn, 2019). Cependant, chaque SCA présente une variabilité phénotypique extrême. La plupart des caractéristiques phénotypiques associées aux SCA sont bien connues, mais « foncièrement faussées par la surreprésentation de sujets présentant une atteinte clinique plus sévère, un développement atypique, des problèmes comportementaux ou d'autres troubles cliniques » (Mennuti et al., 2015). Par exemple, se référant au syndrome de Klinefelter, un expert auditionné par le Comité, a déclaré : « nous voyons les meilleurs et les pires des cas. » Cela suggère que les médecins sont confrontés, d'une part, à des personnes Klinefelter atteints de problèmes de fertilité, mais menant une vie normale par ailleurs, et, d'autre part, à des hommes présentant des symptômes sévères à un stade précoce de leur vie (Bourke et al., 2014).

3. État des lieux du dépistage prénatal

L'identification anténatale des SCA n'est pas neuve. Les SCA à expressions phénotypiques prénatales peuvent être repérées lors d'échographies fœtales (par exemple, clarté nucale accrue, accumulation anormale de liquide). Une SCA peut aussi être mise au jour fortuitement à l'occasion de la réalisation d'un caryotype ou d'une analyse moléculaire après une amniocentèse ou une CVS pratiquée pour une autre indication.

En 1997, Lo *et al.* ont été les premiers à décrire la présence d'ADN fœtal libre dans le plasma et le sérum maternels (Dennis Lo et al., 1997). Suite aux changements continus du placenta, le cfDNA est éliminé et passe dans le flux sanguin de la mère (Bianchi et al., 2014). Les fractions contenant ce cfDNA peuvent être détectées dans la circulation maternelle et être analysées pour y rechercher des anomalies chromosomiques par NIPT.

L'évolution incessante de la génétique et de la bio-informatique modernes a permis le développement de plusieurs techniques de NIPT pour analyser le cfDNA. On peut les catégoriser en deux grandes approches en fonction de leur champ d'application : soit des chromosomes spécifiques sont ciblés et analysés (CSS), soit tous les chromosomes dans leur ensemble sont analysés. Le séquençage chromosome-spécifique (CSS) est l'approche ciblée qui recherche les anomalies impliquant des chromosomes sélectionnés en particulier. Au cours des premières années du NIPT, les chromosomes 21, 13, 18 ont été analysés de cette façon. À l'opposé, une application génome entier (pangénomique) du NIPT analyse *tous* les chromosomes, y compris les chromosomes sexuels. Donc, les laboratoires réalisant ce genre de test sur l'ADN fœtal libre identifient aussi le sexe du fœtus et les possibles aneuploïdies de ses chromosomes sexuels.

La sensibilité du test, sa spécificité, les faux positifs, les faux négatifs et la valeur prédictive positive sont d'importants indicateurs de l'exactitude du NIPT. Alors que la sensibilité d'un test se réfère à ses résultats positifs correspondant à la présence effective d'une affection (« vrais positifs »), les résultats faussement négatifs dénotent l'absence d'affection quand bien même le sujet en est porteur. La spécificité se réfère aux résultats négatifs d'un test correspondant à l'absence effective d'une affection (« vrais négatifs ») tandis que les résultats faussement positifs indiquent la présence d'une affection qui n'est en fait pas présente. La valeur prédictive positive (PPV) renvoie à la proportion de résultats positifs qui représentent des résultats de type *vrai positif* et, par conséquent, elle indique la probabilité de la présence d'une affection après un résultat positif à un test. L'identification de SCA au moyen du cfDNA pose en outre quelques défis techniques, puisque sa fiabilité peut être influencée par une fraction fœtale basse, des SCA maternelles ou des variations du nombre de copies (CNV), un mosaïcisme placentaire confiné ou un cancer maternel (Mackie et al., 2017).

Alors que le séquençage chromosome-spécifique (CSS) est très précis, les centres belges de génétique humaine choisissent un test de dépistage pangénomique, notamment parce qu'il est techniquement plus facile que le dépistage génétique ciblé. Par ailleurs, le dépistage pangénomique a une sensibilité plus grande tout en gardant sa spécificité pour les aneuploïdies chromosomiques courantes, ce qui va de pair avec moins de faux négatifs (Fiorentino et al., 2017 ; Gil et al., 2017). Le Comité se demande dès lors si la disponibilité et

l'accessibilité de cette technique ne sont pas en soi les éléments qui font que l'on privilégie son utilisation.

Toutefois, différents auteurs ont fait part de la faible valeur prédictive positive (PPV) des tests de recherche des SCA dans le cfDNA, « avec une PPV globale de 50 % et une PPV bien plus basse pour le syndrome de Turner (20 %-30 %). Pour déterminer les taux de détection, on doit connaître le nombre de cas atteints manqués, mais comme la plupart des enfants nés avec une SCA ne présentent pas de caractéristique clinique et que, pour des raisons évidentes, on n'analyse pas le génotype des nouveau-nés sains, on ne peut pas calculer les taux de détection » (Dondorp et al., 2018). Plus particulièrement, on a rapporté une PPV de 26 % pour le syndrome de Turner, de 50 % pour celui du triple X et de 86 % pour le Klinefelter (Petersen et al., 2017).

4. Cadre juridique

Eu égard à l'objet de la demande d'avis, on se reportera à l'*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* rendu par le Comité pour une description des considérations juridiques générales concernant le NIPT (Comité consultatif de Bioéthique, 2016). Il est remarquable qu'actuellement, il n'existe ni au niveau national, ni au niveau européen, de dispositions légales spécifiques définissant l'acceptabilité du rapportage des détections de SCA.

La loi du 22 août 2002 relative aux droits du patient souligne que les patients ont le droit de recevoir toutes les informations pertinentes dont ils ont besoin pour comprendre leur état de santé et son évolution probable (art. 7), et insiste aussi sur leur droit à émettre un consentement éclairé avant toute intervention proposée par un praticien professionnel (art. 8). Le Code de déontologie médicale fait aussi référence au respect de la dignité humaine et de l'autonomie du patient (art. 17), ainsi qu'à l'importance d'une communication correcte et compréhensible envers le patient (art. 19) et à son consentement éclairé avant toute intervention (art. 20)⁴.

En ce qui concerne l'interruption de grossesse, l'art. 2, 5°, de la loi du 15 octobre 2018 relative à l'interruption volontaire de grossesse indique qu'une interruption médicale de grossesse est possible « au-delà du délai de douze semaines si la poursuite de la grossesse met en péril grave la santé de la femme ou lorsqu'il est certain que l'enfant à naître sera atteint d'une affection d'une particulière gravité et reconnue comme incurable au moment du diagnostic. »

⁴ Voir aussi l'Avis 66.

À ce titre, quand un diagnostic prénatal révèle la présence d'une affection particulièrement grave reconnue comme incurable, la femme enceinte (ou le couple) peut demander une interruption de grossesse pour raisons médicales. Dans ce cas, le médecin sollicite l'avis d'un deuxième médecin. On notera que la loi exige qu'il soit certain que l'enfant à naître sera atteint de l'affection en question. Il n'y a pas de place pour la probabilité. De plus, l'enfant doit être atteint à la naissance, une prédisposition au développement d'une maladie n'est pas suffisante.

Ainsi qu'il ressort de l'Avis n° 71 du 8 mai 2017 du Comité relatif à la pratique d'une interruption tardive de grossesse pour raisons médicales, le législateur a choisi de ne pas dresser de liste d'affections suffisamment graves donnant droit à une interruption tardive de grossesse pour raisons médicales (Comité consultatif de Bioéthique, 2017). La notion d'« affection d'une particulière gravité » n'a été définie d'aucune façon dans les travaux législatifs ni dans les travaux parlementaires, et elle n'est dès lors pas facile à apprécier. La décision d'interrompre tardivement une grossesse pour des raisons médicales repose sur le choix et la détermination de la mère (ou du couple) et sur l'avis médical des deux médecins.

Il convient par ailleurs de rappeler, d'une manière générale, qu'il est interdit d'accomplir, sur des embryons, des recherches ou des traitements axés sur la sélection du sexe, à l'exception de la sélection qui permet d'écartier les embryons atteints de maladies liées au sexe (article 5, 5°, de la loi du 11 mai 2003 relative à la recherche sur les embryons *in vitro*), et que, par voie de conséquence, dans le cadre des procréations médicalement assistées, le diagnostic génétique préimplantatoire est interdit s'il est axé sur la sélection du sexe, à l'exception de la sélection qui permet d'écartier les embryons atteints de maladies liées au sexe (article 67, 2°, de la loi du 6 juillet 2007 relative à la procréation médicalement assistée et à la destination des embryons surnuméraires et des gamètes).

Il y a évidemment lieu de suivre l'évolution de la réglementation dans ce domaine en lien avec le présent avis⁵.

⁵ Une proposition de loi visant à assouplir les conditions pour recourir à l'interruption volontaire de grossesse, et modifiant en ce sens la loi du 15 octobre 2018, envisage de porter de 12 à 18 semaines le délai de réalisation d'un avortement volontaire. Parallèlement, l'article 2, 5°, de la loi du 15 octobre 2018 serait modifié en ce sens qu'une interruption médicale de grossesse serait possible au-delà des dix-huit semaines fixées par la loi « si la poursuite de la grossesse met en péril grave la santé de la femme ou lorsqu'il existe un risque élevé, selon l'état actuel de la science, que l'enfant à naître sera atteint d'une affection d'une particulière gravité et reconnue comme incurable au moment du diagnostic. » Le flou persiste quant à la définition d'une affection grave et sur le point de savoir si les SCA peuvent être considérées comme telles, mais l'exigence d'une certitude serait donc remplacée par celle de "risque élevé".

Au cours de l'élaboration de ce texte, deux amendements (n° 42 et 43) ont été déposés en vue de prévoir qu'il est interdit d'interrompre une grossesse pour des motifs liés au sexe de l'enfant à naître, sans raison médicale, et que si le sexe du fœtus est déterminé par un test prénatal, cette information ne peut être communiquée avant la fin de la vingtième semaine d'aménorrhée, c'est-à-dire la nouvelle date limite

Il faut enfin souligner que le droit de ne pas savoir est expressément protégé par l'article 7, § 3, de la loi du 22 août 2002 relative aux droits du patient, qui dispose que « Les informations ne sont pas fournies au patient si celui-ci en formule expressément la demande à moins que la non-communication de ces informations ne cause manifestement un grave préjudice à la santé du patient ou de tiers [...] ». Le cas échéant, il convient que le corps médical acte au dossier que la patiente ne souhaite pas avoir accès à l'information ou à certaines informations. Quand des femmes enceintes donnent leur accord à un NIPT en Belgique, elles acceptent la possibilité de découvertes secondaires ou fortuites (*cf. infra*, point 5.1). Le droit de ne pas savoir est pertinent lorsque le séquençage pangénomique prénatal systématique est proposé aux futurs parents et que le panel de dépistage est plus large qu'ils ne se le figurent.

5. Considérations éthiques

5.1 Intégrer les aneuploïdies chromosomiques sexuelles (SCA) au dépistage standard ?

Comme mentionné dans l'introduction, selon le Comité, la première question à traiter est celle de savoir si les SCA doivent figurer parmi les affections recherchées lors d'un NIPT standard. Le séquençage pangénomique est actuellement la technique la plus utilisée, et ce sans qu'il y ait eu de débat sociétal préalable. La différence entre le but du dépistage et les découvertes fortuites est dès lors confuse : les SCA sont détectées systématiquement du fait que c'est le génome entier qui est séquencé, mais on les qualifie souvent de « découvertes fortuites. » De surcroît, on laisse souvent de côté la question de savoir dans quelle mesure les dépistages prénataux des SCA livrent des informations fiables, utiles et importantes pour la future mère (parents).

5.1.1 Découvertes fortuites ou anticipées ?

Actuellement, en Belgique, les découvertes de SCA par NIPT pangénomique sont considérées comme « fortuites » parce qu'elles ne sont pas explicitement incluses dans l'objet du dépistage. Dans son Avis n° 66, le Comité a abordé le thème des découvertes fortuites et a conclu que « quand cette information peut donner lieu à une intervention préventive ou

proposée pour pratiquer une interruption volontaire de grossesse, sauf en cas de raison médicale. Dans son avis n° 67.122 du 19 juin 2020 relatif à cette proposition de loi, le Conseil d'État a considéré qu'il s'agirait d'une restriction au droit à la vie privée et au droit à l'information qui poursuit un objectif légitime et est pertinente et proportionnée. Il faut observer que le droit à la vie privée englobe le droit de savoir et le droit de ne pas savoir, le droit à l'autodétermination et le droit de prendre des décisions. Quant au droit à l'information, il recouvre celui de recevoir des informations et celui de les communiquer. C'est un droit qui joue dans deux sens parce qu'il s'agit (1) du droit à divulguer une information dans le chef de la personne détenant cette information et (2) du droit à recevoir une information dans le chef de la personne ne détenant pas cette information.

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 » (Comité consultatif de Bioéthique, 2016).

Toutefois, dans le cadre du présent Avis, la notion de découvertes fortuites est compliquée eu égard à la préférence de l'approche pangénomique du NIPT. De ses discussions avec des experts, il est apparu clairement au Comité que ce que l'on décrit aux patients comme une découverte fortuite du NIPT est manifestement anticipé par les cliniciens et les laboratoires intervenant dans ce processus. Le Comité trouve problématique de qualifier une SCA de découverte fortuite, alors que sa détection est visiblement anticipée par les cliniciens. Cette situation est en contradiction flagrante avec la signification même du terme « découvertes fortuites ». Sont considérées comme fortuites les découvertes médicalement pertinentes faites *involontairement* pendant une intervention médicale pratiquée dans un autre but. En effet, même dans les formes antérieures de diagnostic prénatal (*cf.* le caryotype avec marquage des bandes G), les détections de SCA n'étaient pas considérées comme fortuites. Si les NIPT pangénomiques sont la norme, les découvertes de SCA ne devraient pas être qualifiées de fortuites.

La distinction entre une découverte fortuite et ce qui fait partie du spectre de dépistage n'est pas sans conséquences normatives. Et, si les chromosomes sexuels sont analysés d'office, le conseil génétique précédant le test **doit** inclure davantage d'informations sur les SCA et sur le fait qu'elles feront partie du dépistage. Les découvertes étant attendues, le Comité considère qu'il est important que les futurs parents soient informés à l'avance de la possibilité que de telles découvertes soient faites, plutôt que de les mettre devant le fait accompli. Il en va du respect du droit à l'information et au consentement de la patiente qui ne peut valablement consentir au NIPT si elle n'a pas reçu les informations complètes concernant ce qui est recherché, dans le cas d'espèce, le fait que l'analyse des chromosomes sexuels peut entraîner la découverte d'un SCA.

5.1.2 Fiabilité et validité

La réponse à la question de l'opportunité de rechercher (et de communiquer) des anomalies par un test prénatal dépend de divers critères, dont une évaluation de la sensibilité du test prénatal, de sa spécificité, de sa valeur prédictive positive, de l'avantage global qu'il rapporte, et de son admissibilité au sein de la population, par référence à l'affection en question. La faible valeur prédictive positive des tests sur cfDNA pour certaines SCA (comme la 45, X) est assurément une faille dans le dépistage prénatal des SCA (voir plus loin) (Gil et al., 2017; Petersen et al., 2017; Zhang et al., 2017, 2019). Des problèmes comme celui-là sapent la motivation souvent citée – à savoir éviter des tests invasifs – de préférer l'approche pangénomique du NIPT. Au vu de la réalité actuelle du NIPT génome entier, l'incertitude

résultant d'une faible PPV pour le syndrome de Turner peut à tout le moins nous amener à nous demander si la recherche de celui-ci doit être inclus dans le panel de dépistage standard.

De plus, comme mentionné plus haut, les SCA ont un phénotype extrêmement variable. Le NIPT peut détecter la présence d'une anomalie et les tests diagnostiques peuvent confirmer le résultat d'un NIPT, mais les tests prénataux (dont les échographies) ne peuvent guère estimer la gravité des affections en question. Le caractère peu concluant de ces découvertes n'est pas pour inciter au dépistage prénatal des SCA.

5.1.3 Avantages et inconvénients potentiels

La promesse principale ayant contribué au lancement du NIPT était qu'il réduirait le nombre et le besoin de tests prénataux invasifs, ce qui ferait baisser le risque de fausses couches associé à ce type de tests. L'ajout de SCA à la batterie standard du NIPT annule potentiellement cette forte réduction des tests invasifs⁶. Un résultat positif au test NIPT pour un SCA place la femme enceinte (le couple) devant la question de savoir si elle souhaite ou non que le résultat du test cfDNA soit confirmé par un test invasif, et dans un second temps, si elle envisage ou non une interruption de grossesse dans ce cas.

En outre, le rapport avantages/inconvénients du dépistage prénatal des SCA n'est pas convaincant. Son principal atout consiste à permettre un diagnostic précoce. Certaines études suggèrent que le diagnostic précoce des SCA — en particulier, d'un syndrome de Klinefelter ou de Turner — peut être bénéfique, parce que le diagnostic précoce autorise une intervention thérapeutique précoce telle qu'une hormonothérapie substitutive (Groth et al., 2013; Mennuti et al., 2015; Ross et al., 2000; Sybert & McCauley, 2004). On présume que ces traitements pourraient avoir un impact positif sur le développement neurologique et le fonctionnement psychosocial. À ce titre, ils pourraient accroître la qualité de vie des sujets atteints du syndrome considéré (Groth et al., 2013; Mennuti et al., 2015).

Un diagnostic clinique précoce post-natal peut procurer d'autres avantages tels que des interventions sur la fertilité pratiquées au moment opportun. De plus, il peut en résulter des avantages autres que cliniques tels que la compréhension du diagnostic par les parents, ce qui débouche sur de meilleurs mécanismes d'adaptation à la situation. Un défi particulier lié aux SCA est celui posé par ce que l'on appelle parfois une « odyssée diagnostique ». Ce terme signifie que les symptômes sont avérés, mais qu'on ne peut pas leur trouver immédiatement d'explication satisfaisante, ce qui conduit souvent à de longues années de quête diagnostique. Si les SCA sont liées à une odyssée diagnostique, c'est parce que les symptômes

⁶ En Belgique, le calcul du remboursement dépend en partie de la logique selon laquelle le recours au NIPT ferait baisser le coût des tests invasifs et que cette fraction du budget pourrait servir à rembourser le NIPT.

en sont d'ordinaire très subtils ou modérés. De même, de nombreux professionnels de santé n'ont que des connaissances à jour limitées sur les SCA (Hanna et al., 2019). Les parents d'enfants présentant, par exemple, des symptômes précoces d'un syndrome de Klinefelter tels que des problèmes de langage ou de comportement ont exprimé leur insatisfaction quant au temps qu'ils ont dû attendre, et au nombre de médecins qu'ils ont dû consulter, avant le soulagement apporté par le diagnostic. Un diagnostic peut permettre une meilleure compréhension de la situation et apporter des moyens pour faire face aux symptômes (Bourke et al., 2014).

Or, bien que le diagnostic prénatal des SCA puisse éliminer ce risque (Samango-Sprouse et al., 2017), le Comité fait observer que l'odyssée diagnostique n'appelle pas nécessairement une solution par le biais du dépistage prénatal. Il s'agit plutôt d'un appel général aux cliniciens à redoubler de vigilance à l'égard des SCA et de disposer d'informations à jour à leur propos. Le Comité considère que le dépistage postnatal systématique permettrait de détecter les SCA de manière plus précise qu'avec le NIPT.

Le Comité tient également à signaler que, si le dépistage prénatal des SCA peut autoriser leur traitement précoce et une meilleure adaptation de la future mère (des futurs parents) à la situation (Samango-Sprouse et al., 2017), cet avantage attendu peut aussi engendrer un effet négatif. Donley *et al.* (2012) mettent en garde contre la possibilité d'une surinterprétation des symptômes et d'une surprotection parentale (Donley et al., 2012). Cela peut aussi violer la confidentialité des données génétiques de la future personne (De Jong et al., 2011a; Deans et al., 2015; Donley et al., 2012; Hens, 2018). Bien que les effets psychosociaux liés au fait de grandir en portant l'étiquette d'une SCA soient sous-explorés, certains chercheurs ont attiré l'attention sur les effets nocifs possibles de la stigmatisation, de la discrimination, d'une image négative de soi ou d'une perte d'estime de soi (Dondorp et al., 2018) et d'une altération des relations parents-enfant (Donley et al., 2012; Mennuti et al., 2015).

On pourrait faire valoir que les possibilités de traitement précoce et la possibilité d'obtenir par la suite une meilleure évolution de la santé l'emporte sur cette préoccupation. On peut en effet qualifier de négligence grave le fait de ne pas agir face à quelque chose ayant des conséquences graves pour la santé qui auraient pu être évitées avec les informations et la technologie disponibles (Davis, 1997; Donley et al., 2012). S'il existe des interventions thérapeutiques telles que l'hormonothérapie de substitution qui peuvent accroître la qualité de vie de sujets atteints, par exemple, d'un syndrome de Klinefelter ou de Turner, on pourrait considérer que l'argument de la confidentialité des données génétiques perd du terrain.

Toutefois, comme signalé plus haut, les effets bénéfiques du diagnostic prénatal des SCA et de leur traitement précoce ne sont pas, en l'état actuel des connaissances, clairs. Les

détections prénatales de SCA consistent souvent en de simples facteurs de risque (difficiles à interpréter), en affections au phénotype extrêmement variable allant de modéré à asymptomatique, et en interventions thérapeutiques indisponibles ou inefficaces sur le fœtus (Bianchi, 2015). Du point de vue des bénéfices cliniques, le Comité est d'avis que, comparée au diagnostic postnatal (précoce), l'identification prénatale des facteurs de risque n'apporte pas, en l'état actuel des connaissances, une valeur ajoutée au plan de la prise en charge.

5.1.4 Que veulent les futur(e)s mères (parents) ?

Le dépistage prénatal, et le NIPT en particulier, a été vu comme un moyen de donner des choix reproductifs judicieux (De Jong et al., 2011b; Dondorp et al., 2015; van Schendel et al., 2014b). Dans son Avis n° 66, le Comité affirmait que le but d'un dépistage prénatal 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 » (Comité consultatif de Bioéthique, 2016). Le but tel que formulé était d'offrir « aux participants des options rationnelles d'action »⁷ (Health Council of the Netherlands, 2008) et de leur permettre de faire des choix éclairés concernant l'interruption ou la poursuite de la grossesse. Le Comité se rallie au large consensus international selon lequel le but du dépistage prénatal « ne devrait pas être formulé en termes de bénéfice préventif ou sanitaire, mais comme donnant aux personnes concernées des options valables parmi lesquelles faire un choix » (Health Council of the Netherlands, 2008).

Bien que le nombre de recherches menées sur les points de vue des femmes soit limité, la plupart suggèrent que beaucoup d'entre elles sont perplexes à propos de la portée du NIPT⁸. Une étude australienne récente a montré que le désir de réaliser un dépistage de SCA est relativement faible par rapport à celui d'un dépistage qui concerne, par exemple, les trisomies 21, 18 et 13, la surdité, etc. (Bowman-Smart et al., 2019) Une étude menée par Agatisa *et al.* sur le point de vue des femmes relatif au dépistage et aux SCA a révélé que beaucoup d'entre elles ont une connaissance très limitée des SCA et que, par conséquent, elles ne sont pas préparées à un résultat positif pour ce test. Pourtant, elles sont nombreuses à vouloir passer un dépistage prénatal des SCA pour savoir de quoi il retourne (Agatisa et al., 2015). Parallèlement, on a signalé que certaines femmes désireuses de réaliser un test prénatal pour les SCA expriment des regrets *a posteriori* et pensent que leur grossesse aurait pu être plus paisible si elles n'avaient pas eu cette information (Reiss et al., 2017; Samango-Sprouse et al., 2017). Dans l'étude de Van Schendel *et al.* (2014), des femmes ont mentionné la gravité d'une affection, la viabilité de l'enfant et la qualité de vie comme des éléments

⁷ Dans la version en néerlandais de l'avis n° 66, l'expression « des options rationnelles d'action » a été formulée comme « zinnvolle handelingsopties ».

⁸ Il y a même encore moins d'études incluant le partenaire de la femme dans les points de vue sur la portée de la NIPT.

importants pour décider d'inclure ou pas une affection dans le spectre d'un dépistage prénatal (van Schendel et al., 2014a).

Certaines personnes trouvent pourtant utile de réduire l'incertitude concernant la santé d'un fœtus autant que possible. Le Comité estime ainsi nécessaire de considérer la diversité des situations vécues par les couples attendant un bébé : jeune couple ayant connu des difficultés reproductives, couple ayant déjà une famille nombreuse, grossesses « précieuses », monoparentalité, parent(s) aux capacités et ressources limitées pour prendre soin d'un enfant ayant des besoins spéciaux, que cela soit dû à des raisons de santé, à la présence d'autres enfants ou à des difficultés économiques. Cette diversité est un argument pour accorder un dépistage électif des SCA aux personnes qui le veulent, après qu'une information de qualité leur ait été prodiguée sur les capacités du test et sur les risques liés aux pathologies qu'il est en mesure de dépister ; toutefois, cela n'implique pas qu'il doive faire partie du dépistage standard de façon automatique, comme c'est actuellement le cas, et sans qu'une réflexion sociétale ait pu se développer à ce sujet.

En outre, alors que jusqu'ici, nous avons inscrit la finalité du dépistage prénatal dans le cadre du principe d'autonomie, cette démarche fait l'impasse sur un enjeu-clé sous-jacent. Comme le notent Dondorp *et al.*, l'autonomie reproductive « ne nous aide pas à répondre à la question de plus en plus importante de savoir ce qui devrait faire l'objet du dépistage prénatal » (Dondorp et al., 2018). Le Comité constate que l'optique actuelle du dépistage prénatal a été principalement guidée par les possibilités techniques (disponibilité de l'amniocentèse et du caryotypage comme test diagnostique). Par exemple, le dépistage de la trisomie 21 est devenu une pratique que nous avons tendance à ne pas remettre en question. Or, il nous semble qu'au lieu d'être le résultat d'un processus attentionné de réflexion éthique qui justifierait que la trisomie 21 soit l'affection la plus importante à dépister, c'est principalement le simple fait qu'elle soit aisément détectable, qui a orienté la décision d'inclure la trisomie 21 dans le spectre de dépistage. Le même processus semble présider à la décision (ou plutôt, à l'absence de décision) d'inclure le dépistage prénatal des SCA. Néanmoins, on note que si les citoyens ont une certaine représentation de ce que signifie la trisomie 21, ce n'est pas le cas des affections liées aux SCA pour lesquelles les représentations sociales partagées sont inexistantes.

Le Comité ne voit pas bien en quoi l'autonomie reproductive devrait être synonyme d'accès illimité à tous les types d'informations sur des risques. Le Comité estime néanmoins qu'il n'y a pas non plus de raison de limiter le dépistage prénatal aux affections telles que les trisomies 21, 13 et 18, puisqu'il pourrait y en avoir d'autres tout aussi graves. Cependant, quand il s'agit d'affections plus modérées ou extrêmement variables, le Comité estime qu'il ne va pas de soi que tout ce qui pourrait être considéré par certaines personnes comme un

motif d'avortement sélectif devrait permettre de justifier leur inclusion systématique dans un dépistage prénatal.

Le Comité observe que les justifications du dépistage prénatal « standard » des SCA ne vont pas de soi., l'estimation de la sévérité des SCA par les parents semble dépendre dans une large mesure des pronostics médicaux (Jeon et al., 2012) dont on a également montré qu'ils influencent les décisions d'interrompre la grossesse. Fait intéressant, diverses études révèlent qu'il y a eu une tendance à la diminution des interruptions de grossesse dans le cas des SCA. Une étude japonaise a fait état d'un taux d'interruption de grossesse pour aneuploïdie chromosomique sexuelle de 40,8 % (47,9 % pour la 45, X, 39,1 % pour la 47, XXY, 7,1 % pour la 47, XXX et 42,9 % pour la 47, XYY) (Nishiyama et al., 2016). Deux études françaises ayant analysé les diagnostics prénataux des syndromes de Klinefelter et de Turner entre 1985 et 2009 ont relevé une baisse du nombre d'interruptions de grossesse pour le Klinefelter (Gruchy et al., 2011) et le Turner (Gruchy et al., 2014). Cette tendance à la baisse est associée à une meilleure compréhension de l'évolution clinique de ces affections. Comme nous l'avons souligné plus haut, dans le passé, les représentations cliniques étaient basées sur une surreprésentation des cas les plus graves (Mennuti et al., 2015). Il n'est pas improbable qu'une connaissance accrue du diagnostic et du pronostic des SCA donnera lieu à moins d'interruptions de grossesse et aussi, dès lors, diminuera la motivation de les dépister. La prudence est de mise en ce qui concerne la possible surmédicalisation des SCA et l'idée que chaque anomalie numérique est un signe d'une pathologie grave (alors que beaucoup de gens porteurs d'une SCA mènent une vie normale), surtout lorsque les futurs parents en sont informés. Il n'en reste pas moins qu'une grande majorité des personnes atteintes du syndrome de Turner ou de Klinefelter sont stériles et ne peuvent souvent pas être aidées par les techniques de procréation médicalement assistée.

5.2 Prise de décision informée

Eu égard à ce qui précède, le Comité estime que le dépistage des SCA ne devrait pas faire partie de l'offre de dépistage « standard » par NIPT et de son rapportage. Le Comité vise à décourager les excès potentiellement dommageables de dépistage et de rapportage et insiste sur la nécessité de développer une réflexion sociétale sur ce sujet.

Toutefois, le Comité note que les tests prénataux (autres que le dépistage par NIPT) – tels que l'amniocentèse et la CVS – permettent aussi d'identifier les SCA et que celles-ci sont couramment rapportées. Cela signifie que, dans ce contexte, on considère qu'il relève de la liberté de choix des parents de recevoir ces informations et de décider, sur cette base, d'interrompre la grossesse ou pas.

De plus, beaucoup de tests prénataux sont aujourd'hui réalisés par séquençage pangénomique et des SCA sont détectées de la sorte, que les futurs parents le sachent ou non. En outre, comme on l'a fait valoir plus haut, alors que le Comité défend le point de vue selon lequel il ne faudrait pas inclure les SCA dans le dépistage standard, on pourrait continuer à le proposer dans certains rapports de laboratoire ou comme option élective de dépistage pour les personnes voulant connaître les risques liés aux SCA. Dans ces cas-là, le Comité préconise que des exigences strictes par rapport à la fourniture d'informations et au consentement aient été établies en amont et que les procédures pour délivrer une information de qualité soient respectées, ce qui nécessite du temps lors des consultations (voir point 5.2.1).

5.2.1 Respect de l'autonomie et consentement éclairé

Le Comité souhaite faire remarquer que les informations proposées sur le NIPT, dont celles relatives au dépistage des SCA, sont souvent inadéquates ou insuffisantes. Par ailleurs, le fait qu'une femme enceinte bénéficie ou pas d'un dépistage pangénomique plutôt que ciblé dépend de l'hôpital, du médecin traitant et des tests proposés par les laboratoires. En général, le patient n'est pas informé du test choisi et de ses implications à de multiples niveaux ; *a fortiori*, le type de test choisi ne lui revient donc pas. Eu égard aux progrès rapides de la technologie, il est extrêmement important de réfléchir à ce qui caractérise des pratiques assurant des soins de qualité. Une bonne information des patients et la fourniture d'un accès facile à l'information et à un soutien doivent être considérées comme des éléments cruciaux pour la qualité des soins.

Les futurs parents confrontés à la décision de faire pratiquer un NIPT reçoivent actuellement des conseils limités en la matière. Ainsi qu'une revue systématique récente le montre, beaucoup de femmes enceintes sont mécontentes de la qualité des informations que leurs cliniciens leur dispensent aujourd'hui lors des consultations de conseil génétique (Cernat et al., 2019). Le personnel médical n'a pas les moyens de garantir le temps et les ressources nécessaires pour fournir des informations approfondies sur la complexité inhérente au NIPT. Le Comité avait mis en garde contre cette évolution dans son Avis n° 66 : « 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 » (Comité consultatif de Bioéthique, 2016). Cela accroît le risque de ce que l'on appelle le « piège du dépistage », ce terme décrivant les regrets exprimés par les futurs parents après que le dépistage a livré des résultats qu'ils auraient préféré ne pas connaître. Il s'observe habituellement dans des contextes où le NIPT est réalisé en routine et où les informations fournies sont insuffisantes.

Selon le Comité, les futurs parents ne sont, actuellement, pas suffisamment conseillés ni préparés à comprendre les implications des découvertes potentielles en dehors des

trisomies 21, 13 et 18. Cela s'applique aux SCA, mais aussi à la transmission maternelle de la dystrophie musculaire de Duchenne, au cancer maternel, à la variabilité du nombre de copies et à bien d'autres affections. Le Comité est convaincu que, si l'on veut prendre l'autonomie reproductive au sérieux, il est primordial de mieux assurer le consentement éclairé au NIPT. Cela nécessite des connaissances et une compréhension suffisantes pertinentes pour la décision en jeu, ainsi que l'application de valeurs et de convictions personnelles (Beulen et al., 2016; Marteau et al., 2001). Les connaissances pertinentes comprennent, entre autres, des informations sur le test et les affections qu'il dépiste, la procédure, les résultats possibles du test, la compréhension de ce qu'implique un « risque accru », de ce qu'implique l'affection dépistée et de la façon dont elle peut affecter la vie de l'enfant à venir, du ou des parents et de sa famille. Une action éducative ciblée est cruciale tant pour les professionnels de santé que pour les futurs parents (Chitty et al., 2018).

Le Comité souligne l'importance du conseil génétique préalable au test afin de garantir le droit des futurs parents de ne pas savoir. Le conseil génétique donné avant le test peut les aider à comprendre le type d'informations génétiques qui peuvent être obtenues, les implications potentielles des affections génétiques pour l'enfant à naître, ainsi que les implications du fait d'en avoir connaissance. Cependant, l'acquisition de connaissances génétiques sur le fœtus par les parents peut porter atteinte à la vie privée génétique du futur enfant potentiel et, indirectement, elle peut également porter atteinte au droit du futur enfant de ne pas savoir. Dès lors, le Comité se demande s'il ne faut pas développer des modèles de consentement alternatifs qui tiennent compte dans une même proportion du droit de ne pas savoir et de celui à l'information. Par ailleurs, il faut poursuivre la réflexion et la discussion pour déterminer la valeur de l'intérêt de la future personne dans ce contexte et la mesure dans laquelle il peut être justifié de protéger cet intérêt.

5.2.2 Le risque de surcharge d'information

Le Comité relève qu'en élargissant les options (électives) de dépistage pour y inclure les SCA (et d'autres maladies génétiques bénignes dans l'avenir), il sera encore plus compliqué d'assurer un consentement éclairé adéquat. Le nombre de choix difficiles à poser par les futurs parents risque de s'en trouver sensiblement accru, ce qui aura un impact négatif sur le processus décisionnel concernant le NIPT (De Jong et al., 2010).

Plus il y a d'affections dépistées, plus la charge de l'information s'alourdit. Au point qu'il en devient impossible d'informer les futurs parents sur chaque affection dépistée, d'une manière qui soit acceptable et assimilable pendant les rendez-vous de routine. La quantité d'informations et les choix que cela implique, deviennent trop difficiles à saisir à un niveau suffisamment adéquat pour le qualifier de choix éclairé (Beulen et al., 2016; Dondorp et al., 2015; Donley et al., 2012; van Schendel et al., 2014a). En outre, comme c'est le cas pour

maintes autres maladies génétiques repérées par dépistage prénatal (le syndrome de Down n'en étant pas le moindre), la variabilité phénotypique des SCA et le caractère peu probant des prédictions prénatales alourdissent notablement la charge de l'information (Fleddermann et al., 2019; Linden & Bender, 2002).

Le Comité considère que pour garantir la transparence et une décision informée, il faut investir plus afin de prodiguer un soutien accru sous diverses formes, notamment via les activités de conseil génétique. Cela implique au minimum l'adaptation d'une approche du conseil génétique donné avant le test dans laquelle les futurs parents reçoivent des informations formulées en termes accessibles sur la portée du NIPT et décident à l'avance du type d'informations qu'ils veulent recevoir. Une étude récente a démontré que soit le conseil génétique, soit une aide à la décision améliorerait la prise de décision et qu'une combinaison des deux conduit aux meilleurs résultats décisionnels (Carlson et al., 2019). Une étude néerlandaise a observé que le recours à une aide multimédia à la décision basée sur le Web avait un impact positif sur une prise de décision informée par les futurs parents à propos du NIPT des anomalies chromosomiques (Beulen et al., 2016).

Le Comité considère qu'il convient de déterminer en urgence quels types d'assistance seraient jugés adéquats dans le contexte belge, et de s'en servir pour inspirer des processus pratiques et institutionnels de réorganisation quant à la mise en œuvre d'outils de décision sur les tests prénataux en général et pour les SCA en particulier. On a également suggéré d'élaborer des formes de consentement générique permettant de prendre des décisions informées sur la base de catégories d'affections (Dondorp et al., 2012).

Eu égard au besoin patent d'un conseil génétique et d'un soutien personnalisé pour les futurs parents confrontés au dépistage prénatal, les autorités doivent prévoir le financement nécessaire pour qu'un tel soutien soit effectivement accessible à tous les couples avant qu'ils ne se prononcent pour ou contre un test, ainsi qu'après le test.

Par ailleurs, le Comité entend aussi éclairer le cadre social susceptible d'influer sur les décisions en matière de reproduction. Quoiqu'il ne remette pas en cause l'autonomie décisionnelle parentale dans ce domaine, le Comité est conscient que l'élargissement technique des possibilités de dépistage prénatal tel que décrit plus haut peut avoir un impact sur les attentes sociales en ce qui concerne la « normalité », un enfant « normal » et une vie « digne d'être vécue ». Une préoccupation récurrente liée au dépistage prénatal concerne la place et le rôle des individus qui ne sont pas conformes à la « norme » sociétale. On utilise dans ce contexte les notions de « génétisation » et de « médicalisation » pour désigner des tendances en médecine et en recherche qui ramènent l'individu à ses prédispositions génétiques ou à sa maladie ou à son handicap. Ces points de vue supposent que les écarts à

la norme doivent être traités et « réparés ». Cela risque d'engendrer une diminution de la tolérance envers les personnes porteuses d'un handicap ou envers d'autres états perçus comme des écarts à la norme, ce qui peut accroître dans de tels cas la pression sociale poussant à interrompre une grossesse.

6. Conclusions et recommandations

En réponse à la question de l'opportunité de rapporter les SCA découvertes, le Comité souhaite souligner que la question qui lui est posée est basée sur le postulat qu'il convient de dépister ces affections en première intention. Or, ce n'est pas nécessairement le cas ni techniquement, ni éthiquement : si l'on pratique un dépistage génomique ciblé à la place de l'approche pangénomique préférée actuellement, ces anomalies ne seront pas automatiquement identifiées. Au plan éthique, il est exposé ci-avant que ce dépistage en première intention ou de façon standard pose question.

Dans le présent Avis, le Comité fait valoir qu'il n'y a pas assez de raisons pour inclure les SCA dans le dépistage prénatal standard par NIPT et son rapportage. Le Comité constate que ce thème n'a pas fait l'objet d'un large débat sociétal en bonne et due forme. Le Comité souligne la nécessité d'avoir des informations à jour sur les SCA pour les cliniciens, d'intensifier le diagnostic et le dépistage postnataux pour éviter une odyssée diagnostique et pour optimiser le traitement lorsqu'il est nécessaire et disponible.

Lorsque les femmes et les couples, ainsi que les médecins qui les conseillent, sont confrontés à des résultats anormaux d'examens qui, à la différence du dépistage des trisomies 21, 13 et 18, n'ont pas été explicitement demandés par les femmes et les couples, ceux-ci sont confrontés à des décisions éthiques difficiles et délicates, dans un contexte psychologique extrêmement difficile.

Bien que l'évaluation de la gravité d'une affection soit, dans une certaine mesure, toujours subjective, on peut se demander si certaines de ces affections peuvent être classées comme "extrêmement graves" pour justifier une interruption tardive de la grossesse. Ce questionnement s'applique aux SCA, mais - a fortiori - à d'autres défauts génétiques qui peuvent être détectés de cette manière et qui ne font qu'augmenter la probabilité d'une anomalie particulière ou sont associés à des affections qui pourraient se développer à un stade ultérieur de la vie (comme un risque accru de développer un cancer). La question de l'acceptabilité morale d'une interruption de grossesse dans le cadre des affections susmentionnées n'entre pas dans le cadre du présent avis.

Le Comité estime toutefois que les femmes (et les couples) devraient être informés de la possibilité de dépistage des SCA et qu'il leur revient d'opter pour le dépistage des SCA après

avoir reçu des informations adéquates. Si, à la suite du choix effectué par les femmes ou les couples, les SCA sont incluses dans les tests prénataux (électifs) (non invasifs), les résultats devront être communiqués aux parents de manière compréhensible et nuancée. Le Comité considère qu'un conseil génétique de bonne qualité, avant et après le test, est primordial pour faire en sorte que les futurs parents prennent des décisions dont ils seront satisfaits ultérieurement. Cela exige d'abord et avant tout des informations gérables sur le but, la portée et la méthode du dépistage, sur la fiabilité et la validité du test, sur la nécessité de pratiquer un test prénatal invasif en cas de résultat positif, ainsi que de la clarté sur ce que les résultats peuvent impliquer, et des informations allant au-delà de la description médicale des affections sur lesquelles porte le dépistage. Le Comité souligne qu'actuellement, cette première condition n'est pas suffisamment remplie. Un accès égal à une meilleure information avant un test peut nécessiter des investissements supplémentaires en temps, en formations et en personnel. Si les futures mères/futurs parents optent pour un tel dépistage électif, ils doivent pouvoir avoir accès à un conseil génétique adéquat après le test pour envisager pleinement les résultats et les implications de résultats positifs.

Références

- Agatisa, P. K., Mercer, M. B., Leek, A. C., Smith, M. B., Philipson, E., & Farrell, R. M. (2015). A first look at women's perspectives on noninvasive prenatal testing to detect sex chromosome aneuploidies and microdeletion syndromes. *Prenatal Diagnosis*, 35(7), 692–698. <https://doi.org/10.1002/pd.4594>
- Allyse, M., Minear, M. A., Berson, E., Sridhar, S., Rote, M., Hung, A., & Chandrasekharan, S. (2015). Non-invasive prenatal testing: A review of international implementation and challenges. In *International Journal of Women's Health* (Vol. 7, pp. 113–126). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S67124>
- Bender, B. G., Linden, M. G., & Harmon, R. J. (2001). Life adaptation in 35 adults with sex chromosome abnormalities. *Genetics in Medicine*, 3(3), 187–191. <https://doi.org/10.1097/00125817-200105000-00007>
- Beulen, L., Van Den Berg, M., Faas, B. H., Feenstra, I., Hageman, M., Van Vugt, J. M., & Bekker, M. N. (2016). The effect of a decision aid on informed decision-making in the era of non-invasive prenatal testing: A randomised controlled trial. *European Journal of Human Genetics*, 24(10), 1409–1416. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.39>
- Bianchi, D. W. (2015). Medicine: Progress and Challenges. *Nat Med.*, 18(7), 1041–1051. <https://doi.org/10.1038/nm.2829>
- Bianchi, D. W., Lamar Parker, R., Wentworth, J., Madankumar, R., Saffer, C., Das, A. F., Craig, J. A., Chudova, D. I., Devers, P. L., Jones, K. W., Oliver, K., Rava, R. P., & Sehnert, A. J. (2014). DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *New England Journal of Medicine*, 370(9), 799–808. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311037>
- Bourke, E., Snow, P., Herlihy, A., Amor, D., & Metcalfe, S. (2014). A qualitative exploration of mothers and fathers' experiences of having a child with Klinefelter syndrome and the process of reaching this diagnosis. *European Journal of Human Genetics*, 22(1), 18–24. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.102>
- Bowman-Smart, H., Savulescu, J., Mand, C., Gyngell, C., Pertile, M. D., Lewis, S., & Delatycki, M. B. (2019). Is it better not to know certain things?: Views of women who have undergone non-invasive prenatal testing on its possible future applications. *Journal of Medical Ethics*, 45(4), 231–238. <https://doi.org/10.1136/medethics-2018-105167>
- Carlson, L. M., Harris, S., Hardisty, E. E., Hocutt, G., Vargo, D., Campbell, E., Davis, E., Gilmore, K., & Vora, N. L. (2019). Use of a novel computerized decision aid for aneuploidy screening: a randomized controlled trial. *Genetics in Medicine*, 21(4), 923–929. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0283-2>
- Chandrasekharan, S., Minear, M. A., Hung, A., & Allyse, M. A. (2014). Noninvasive Prenatal Testing Goes Global. *Sci Transl Med.*, 6(231), 231. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Cernat, A., De Freitas, C., Majid, U., Trivedi, F., Higgins, C., & Vanstone, M. (2019). Facilitating informed choice about non-invasive prenatal testing (NIPT): A systematic review and qualitative meta-synthesis of women's experiences. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12884-018-2168-4>
- Chitty, L. S., Hudgins, L., & Norton, M. E. (2018). Current controversies in prenatal diagnosis 2: Cell-free DNA prenatal screening should be used to identify all chromosome abnormalities. *Prenatal Diagnosis*, 38(3), 160–165. <https://doi.org/10.1002/pd.5216>
- Comité consultatif de Bioéthique de Belgique. (2005). *Avis n°33 du 7 novembre 2005 relatif aux modifications géniques somatiques et germinales à visées thérapeutiques et/ou amélioratives*
- Comité consultatif de Bioéthique de Belgique. (2016). *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

- Comité consultatif de Bioéthique de Belgique. (2017). *Avis n 71 du 8 mai 2017 relatif à la pratique d'une interruption tardive de grossesse pour raisons médicales*
- Davis, D. S. (1997). Genetic dilemmas and the child's right to an open future. *The Hastings Center Report*, 27(2), 7-15. <https://doi.org/10.2307/3527620>
- De Jong, A., Dondorp, W. J., De Die-Smulders, C. E. M., Frints, S. G. M., & De Wert, G. M. W. R. (2010). Non-invasive prenatal testing: Ethical issues explored. *European Journal of Human Genetics*, 18(3), 272-277. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.203>
- De Jong, A., Dondorp, W. J., Frints, S. G. M., De Die-Smulders, C. E. M., & De Wert, G. M. W. R. (2011a). Advances in prenatal screening: The ethical dimension. *Nature Reviews Genetics*, 12(9), 657-663. <https://doi.org/10.1038/nrg3036>
- De Jong, A., Dondorp, W. J., Frints, S. G. M., De Die-Smulders, C. E. M., & De Wert, G. M. W. R. (2011b). Non-invasive prenatal diagnosis for aneuploidy: Toward an integral ethical assessment. In *Human Reproduction* (Vol. 26, Issue 11, pp. 2915-2917). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/humrep/der268>
- Deans, Z., Clarke, A. J., & Newson, A. J. (2015). For Your Interest? The Ethical Acceptability of Using Non-Invasive Prenatal Testing to Test Purely for Information." *Bioethics*, 29(1), 19-25. <https://doi.org/10.1111/bioe.12125>
- Dennis Lo, Y. M., Corbetta, N., Chamberlain, P. F., Rai, V., Sargent, I. L., Redman, C. W. G., & Wainscoat, J. S. (1997). Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*, 350(9076), 485-487. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)02174-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)02174-0)
- Dondorp, W., Clarke, A., & de Wert, G. (2018). Ethics of Cell-Free DNA-Based Prenatal Testing for Sex Chromosome Aneuploidies and Sex Determination. In *Noninvasive Prenatal Testing (NIPT)* (pp. 251-268). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814189-2.00015-3>
- Dondorp, W., De Wert, G., Bombard, Y., Bianchi, D. W., Bergmann, C., Borry, P., Chitty, L. S., Fellmann, F., Forzano, F., Hall, A., Henneman, L., Howard, H. C., Lucassen, A., Ormond, K., Peterlin, B., Radojkovic, D., Rogowski, W., Soller, M., Tibben, A., ... Cornel, M. C. (2015). Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: Challenges of responsible innovation in prenatal screening. *European Journal of Human Genetics*, 23(11), 1438-1450. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.57>
- Dondorp, W., Sikkema-Raddatz, B., de Die-Smulders, C., & de Wert, G. (2012). Arrays in postnatal and prenatal diagnosis: An exploration of the ethics of consent. *Human Mutation*, 33(6), 916-922. <https://doi.org/10.1002/humu.22068>
- Donley, G., Hull, S. C., & Berkman, B. E. (2012). Prenatal Whole Genome Sequencing: Just Because We Can, Should We? *Hastings Center Report*, 42(4), 28-40. <https://doi.org/10.1002/hast.50>
- Fiorentino, F., Bono, S., Pizzuti, F., Duca, S., Polverari, A., Faieta, M., Baldi, M., Diano, L., & Spinella, F. (2017). The clinical utility of genome-wide non invasive prenatal screening. *Prenatal Diagnosis*, 37(6), 593-601. <https://doi.org/10.1002/pd.5053>
- Fleddermann, L., Hashmi, S. S., Stevens, B., Murphy, L., Rodriguez-Buritica, D., Friel, L. A., & Singletary, C. (2019). Current genetic counseling practice in the United States following positive non-invasive prenatal testing for sex chromosome abnormalities. *Journal of Genetic Counseling*, 28(4), 802-811. <https://doi.org/10.1002/jgc4.1122>
- Gadsbøll, K., Petersen, O. B., Gatinois, V., Strange, H., Jacobsson, B., Wapner, R., Vermeesch, J. R., & Vogel, I. (2020). Current use of noninvasive prenatal testing in Europe, Australia and the USA: A graphical presentation. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 99(6), 722-730. <https://doi.org/10.1111/aogs.13841>

- Gil, M. M., Accurti, V., Santacruz, B., Plana, M. N., & Nicolaides, K. H. (2017). Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. In *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* (Vol. 50, Issue 3, pp. 302-314). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/uog.17484>
- Groth, K. A., Skakkebaek, A., Høst, C., Gravholt, C. H., & Bojesen, A. (2013). Klinefelter syndrome - A clinical update. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *98*(1), 20-30. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2382>
- Gruchy, N., Vialard, F., Blondeel, E., Le Meur, N., Joly-Hélas, G., Chambon, P., Till, M., Herbaut-Graux, M., Vigouroux-Castera, A., Coussement, A., Lespinasse, J., Amblard, F., Jimenez, M., Lebel Roy Camille, L., Carré-Pigeon, F., Flori, E., Mugneret, F., Jaillard, S., Yardin, C., ... Leporrier, N. (2014). Pregnancy outcomes of prenatally diagnosed Turner syndrome: A French multicenter retrospective study including a series of 975 cases. *Prenatal Diagnosis*, *34*(12), 1133-1138. <https://doi.org/10.1002/pd.4439>
- Gruchy, N., Vialard, F., Decamp, M., Choiset, A., Rossi, A., Le Meur, N., Moiro, H., Yardin, C., Bonnet-Dupeyron, M. N., Lespinasse, J., Herbaut-Graux, M., Till, M., Layet, V., & Leporrier, N. (2011). Pregnancy outcomes in 188 French cases of prenatally diagnosed Klinefelter syndrome. *Human Reproduction*, *26*(9), 2570-2575. <https://doi.org/10.1093/humrep/der193>
- Hanna, E. S., Cheetham, T., Fearon, K., Herbrand, C., Hudson, N., McEleny, K., Quinton, R., Stevenson, E., & Wilkes, S. (2019). The Lived Experience of Klinefelter Syndrome: A Narrative Review of the Literature. *Frontiers in Endocrinology*, *10*(November), 1-5. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00825>
- Health Council of the Netherlands. (2008). *Screening: between hope and hype*.
- Hens, K. (2018). Chromosome screening using noninvasive prenatal testing beyond trisomy-21: What to screen for and why it matters. In *Journal of Medicine and Philosophy* (Vol. 43, pp. 8-21). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/jmp/jhx030>
- Herlihy, A. S., Gillam, L., Halliday, J. L., & McLachlan, R. I. (2011). Postnatal screening for Klinefelter syndrome: Is there a rationale? *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, *100*(6), 923-933. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02151.x>
- Herlihy, A. S., Halliday, J. L., Cock, M. L., & McLachlan, R. I. (2011). The prevalence and diagnosis rates of Klinefelter syndrome: An Australian comparison. *Medical Journal of Australia*, *194*(1), 24-28. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2011.tb04141.x>
- Jeon, K. C., Chen, L. S., & Goodson, P. (2012). Decision to abort after a prenatal diagnosis of sex chromosome abnormality: A systematic review of the literature. *Genetics in Medicine*, *14*(1), 27-38. <https://doi.org/10.1038/gim.0b013e31822e57a7>
- Kornman, L., Palma-Dias, R., Nisbet, D., Scott, F., Menezes, M., Da Silva Costa, F., & McLennan, A. (2018). Non-Invasive Prenatal Testing for Sex Chromosome Aneuploidy in Routine Clinical Practice. *Fetal Diagnosis and Therapy*, *44*(2), 85-90. <https://doi.org/10.1159/000479460>
- Lagrou, K., Froidecoeur, C., Verlinde, F., Craen, M., De Schepper, J., François, I., & Massa, G. (2006). Psychosocial functioning, self-perception and body image and their auxologic correlates in growth hormone and oestrogen-treated young adult women with Turner syndrome. *Hormone Research*, *66*(6), 277-284. <https://doi.org/10.1159/000095547>
- Linden, M. G., & Bender, B. G. (2002). Genetic counseling for sex chromosome abnormalities. *American Journal of Medical Genetics*, *110*(1), 3-10. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10391>
- Mackie, F. L., Allen, S., Morris, R. K., & Kilby, M. D. (2017). Cell-free fetal DNA-based noninvasive prenatal testing of aneuploidy. *The Obstetrician & Gynaecologist*, *19*(3), 211-218. <https://doi.org/10.1111/tog.12388>

- Marteau, T. M., Dormandy, E., & Michie, S. (2001). A measure of informed choice. *Health Expectations*, 4, 99–108. <https://doi.org/10.1046/j.1369-6513.2001.00140.x>
- Mennuti, M. T., Chandrasekaran, S., Khalek, N., & Dugoff, L. (2015). Cell-free DNA screening and sex chromosome aneuploidies. In *Prenatal Diagnosis* (Vol. 35, Issue 10, pp. 980–985). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/pd.4639>
- Minear, M. A., Lewis, C., Pradhan, S., & Chandrasekharan, S. (2015). Global perspectives on clinical adoption of NIPT. *Prenatal Diagnosis*, 35(10), 959–967. <https://doi.org/10.1002/pd.4637>
- Morris, J. K., Alberman, E., Scott, C., & Jacobs, P. (2008). Is the prevalence of Klinefelter syndrome increasing? *European Journal of Human Genetics*, 16(2), 163–170. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201956>
- Nishiyama, M., Sekizawa, A., Ogawa, K., Sawai, H., Nakamura, H., Samura, O., Suzumori, N., Nakayama, S., Yamada, T., Ogawa, M., Katagiri, Y., Murotsuki, J., Okamoto, Y., Namba, A., Hamanoue, H., Ogawa, M., Miura, K., Izumi, S., Kamei, Y., & Sago, H. (2016). Factors affecting parental decisions to terminate pregnancy in the presence of chromosome abnormalities: a Japanese multicenter study. *Prenatal Diagnosis*, 36(12), 1121–1126. <https://doi.org/10.1002/pd.4947>
- Okada, H., Fujioka, H., Tatsumi, N., Kanzaki, M., Okuda, Y., Fujisawa, M., Hazama, M., Matsumoto, O., Gohji, K., & Arakawa, S. (2017). *Klinefelter's syndrome in the male infertility clinic*. 14(4), 946–952.
- Otter, M., Schrander-Stumpel, C. T., & Curfs, L. M. (2010). Triple X syndrome: A review of the literature. *European Journal of Human Genetics*, 18(3), 265–271. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.109>
- Paduch, D. A., Fine, R. G., Bolyakov, A., & Kiper, J. (2008). New concepts in Klinefelter syndrome. *Current Opinion in Urology*, 18(6), 621–627. <https://doi.org/10.1097/MOU.0b013e32831367c7>
- Petersen, A. K., Cheung, S. W., Smith, J. L., Bi, W., Ward, P. A., Peacock, S., Braxton, A., Van Den Veyver, I. B., & Breman, A. M. (2017). Positive predictive value estimates for cell-free noninvasive prenatal screening from data of a large referral genetic diagnostic laboratory. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 217(6), 691.e1–691.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.10.005>
- Re, L., & Birkhoff, J. M. (2015). The 47,XXY syndrome, 50 years of certainties and doubts: A systematic review. *Aggression and Violent Behavior*, 22, 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.avb.2015.02.003>
- Reiss, R. E., Discenza, M., Foster, J., Dobson, L., & Wilkins-Haug, L. (2017). Sex chromosome aneuploidy detection by noninvasive prenatal testing: helpful or hazardous? *Prenatal Diagnosis*, 37(5), 515–520. <https://doi.org/10.1002/pd.5039>
- Ross, J., Zinn, A., & Mccauley, E. (2000). Neurodevelopmental and psychosocial aspects of Turner Syndrome. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 6, 135–141.
- Salomon, L. J., Sotiriadis, A., Wulff, C. B., Odibo, A., & Akolekar, R. (2019). Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 54(4), 442–451. <https://doi.org/10.1002/uog.20353>
- Samango-Sprouse, C., Keen, C., Sadeghin, T., & Gropman, A. (2017). The benefits and limitations of cell-free DNA screening for 47, XXY (Klinefelter syndrome). *Prenatal Diagnosis*, 37(5), 497–501. <https://doi.org/10.1002/pd.5044>
- Skakkebaek, A., Moore, P. J., Chang, S., Fedder, J., & Gravholt, C. H. (2018). Quality of life in men with Klinefelter syndrome: The impact of genotype, health, socioeconomics, and sexual function. *Genetics in Medicine*, 20(2), 214–222.

<https://doi.org/10.1038/gim.2017.110>

- Stochholm, K., Hjerrild, B., Mortensen, K. H., Juul, S., Frydenberg, M., & Gravholt, C. H. (2012). Socioeconomic parameters and mortality in Turner syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 166(6), 1013–1019. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-1066>
- Sybert, V. P., & Mccauley, E. (2004). Turner s Syndrome. *N Engl J Med*, 351, 1227–1238.
- Tabor, A., Vestergaard, C. H. F., & Lidegaard. (2009). Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: An 11-year national registry study. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 34(1), 19–24. <https://doi.org/10.1002/uog.6377>
- Tartaglia, N. R., Howell, S., Sutherland, A., Wilson, R., & Wilson, L. (2010). A review of trisomy X (47,XXX). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-8>
- van Rijn, S. (2019). A review of neurocognitive functioning and risk for psychopathology in sex chromosome trisomy (47,XXY, 47,XXX, 47, XYY). *Current Opinion in Psychiatry*, 32(2), 79–84. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000471>
- van Schendel, R. V., Kleinveld, J. H., Dondorp, W. J., Pajkrt, E., Timmermans, D. R. M., Holtkamp, K. C. A., Karsten, M., Vlietstra, A. L., Lachmeijer, A. M. A., & Henneman, L. (2014a). Attitudes of pregnant women and male partners towards non-invasive prenatal testing and widening the scope of prenatal screening. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, 22(12), 1345–1350. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.32>
- van Schendel, R. V., Kleinveld, J. H., Dondorp, W. J., Pajkrt, E., Timmermans, D. R. M., Holtkamp, K. C. A., Karsten, M., Vlietstra, A. L., Lachmeijer, A. M. A., & Henneman, L. (2014b). Attitudes of pregnant women and male partners towards non-invasive prenatal testing and widening the scope of prenatal screening. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, 22(12), 1345–1350. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.32>
- Wulff, C. B., Gerds, T. A., Rode, L., Ekelund, C. K., Petersen, O. B., & Tabor, A. (2016). Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: A national cohort of 147 987 singleton pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 47(1), 38–44. <https://doi.org/10.1002/uog.15820>
- Zhang, B., Lu, B. Y., Yu, B., Zheng, F. X., Zhou, Q., Chen, Y. P., & Zhang, X. Q. (2017). Noninvasive prenatal screening for fetal common sex chromosome aneuploidies from maternal blood. *Journal of International Medical Research*, 45(2), 621–630. <https://doi.org/10.1177/0300060517695008>
- Zhang, B., Zhou, Q., Chen, Y., Shi, Y., Zheng, F., Liu, J., & Yu, B. (2019). High false-positive non-invasive prenatal screening results for sex chromosome abnormalities: Are maternal factors the culprit? *Prenatal Diagnosis*, 1–7. <https://doi.org/10.1002/pd.5529>

L'avis a été préparé en commission restreinte 2019-2 'Génétique-NIPT' composée de

Coprésidents	Corapporteurs	Membres	Membres du Bureau
K. Solhdju	A. Ravelingien	N. Bernheim	J. De Lepeleire
P. Borry	Ph. Lardinois	M. Dumont-Dagonnier	
		J.-M. Foidart	
		C. Herbrand	
		J. Libbrecht	
		M.-F. Meurisse	
		G. Pennings	
		M.-G. Pinsart	
		K. Sermon	
		C. Van Hul	

Membres du secrétariat

S. Bertrand et V. Weltens

Experts auditionnés externes

Bettina Blaumeiser, professeur à Université d'Anvers UA, Centre de médecine Génétique à UA – Cheffe de Clinique de médecine génétique à l'UZ

Koen Devriendt, professeur de génétique clinique à la KU Leuven – spécialisé dans les conseils génétiques, les dysmorphologies et dans les bases génétiques responsables de troubles du développement avec une attention toute particulière pour les handicaps mentaux, l'autisme et les malformations cardiaques et rénales à l'UZ Leuven.

Cécile Brachet, est endocrinologue, cheffe de clinique adjointe à l'hôpital universitaire des Enfants reine Fabiola.

Jean De Schepper, professeur en endocrinologie à la VUB. Il est chef du service d'endocrinologie des enfants à UZ Brussel. Il est également associé de la clinique des Turners de UZ Gent et de la clinique des Klinefelters de UZ Brussel.

Expert permanent externe

Zoë Claesen, Master en philosophie et étudiante *Master of Bioethics* à la KU Leuven, affectée à la recherche documentaire et au soutien à l'élaboration de l'avis.

Cet avis est disponible sur www.health.belgium.be/bioeth.

* * *