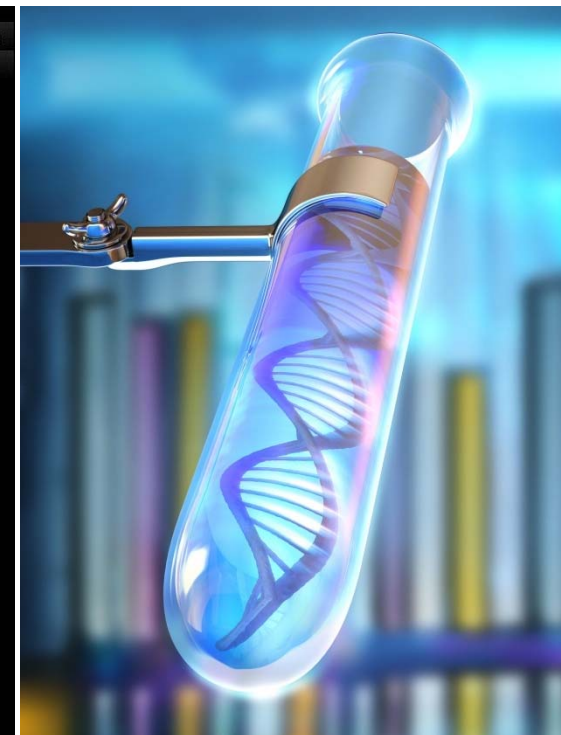
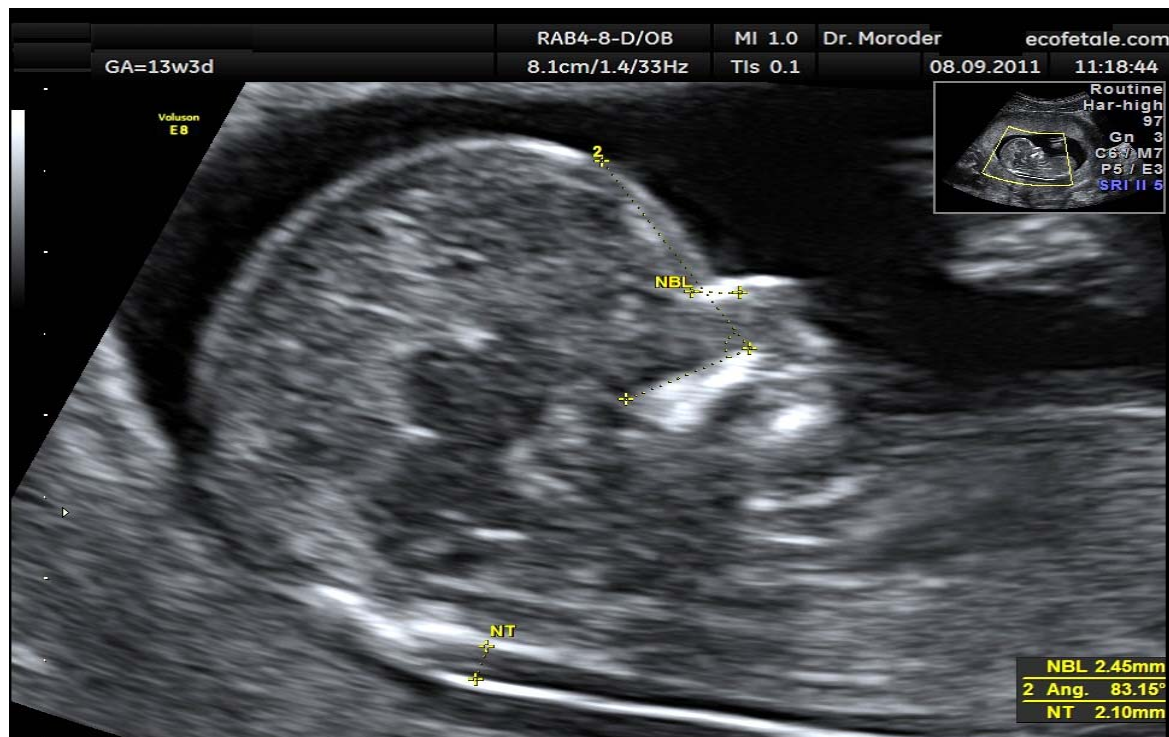


SYNTHÈSE

TEST PRÉNATAL NON INVASIF (NIPT) POUR LA TRISOMIE 21 – ASPECTS ÉCONOMIQUES





Le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé

Le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé est un parastatal, créé par la loi-programme (1) du 24 décembre 2002 (articles 259 à 281), sous tutelle du Ministre de la Santé publique et des Affaires sociales. Il est chargé de réaliser des études éclairant la décision politique dans le domaine des soins de santé et de l'assurance maladie.

Conseil d'Administration

	Membres effectifs	Membres suppléants
Président	Pierre Gillet	
Fonctionnaire dirigeant de l'INAMI (vice président)	Jo De Cock	Benoît Collin
Président du SPF Santé publique (vice président)	Dirk Cuypers	Christiaan Decoster
Président du SPF Sécurité sociale (vice président)	Frank Van Massenhove	Jan Bertels
Administrateur général de l'AFMPS	Xavier De Cuyper	Greet Musch
Représentants du ministre de la Santé publique	Bernard Lange	Brieuc Van Damme
	Bernard Vercruysse	Annick Poncé
Représentants du ministre des Affaires sociales	Lambert Stamatakis	Claudio Colantoni
	Ri De Ridder	Koen Vandewoude
Représentants du Conseil des ministres	Jean-Noël Godin	Philippe Henry de Generet
	Daniel Devos	Wilfried Den Tandt
Agence intermutualiste	Michiel Callens	Frank De Smet
	Patrick Verertbruggen	Yolande Husden
	Xavier Brenez	Geert Messiaen
Organisations professionnelles représentatives des médecins	Marc Moens	Roland Lemye
	Jean-Pierre Baeyens	Rita Cuypers
Organisations professionnelles représentatives des infirmiers	Michel Foulon	Ludo Meyers
	Myriam Hubinon	Olivier Thonon
Fédérations hospitalières	Johan Pauwels	Katrien Kesteloot
	Jean-Claude Praet	Pierre Smiets
Partenaires sociaux	Rita Thys	Catherine Rutten
	Paul Palsterman	Celien Van Moerkerke
Chambre des Représentants	Lieve Wierinck	



Contrôle

Commissaire du Gouvernement

Steven Sterckx

Direction

Directeur Général
Directeur Général Adjoint
Directeur du programme d'études

Raf Mertens
Christian Léonard
Kristel De Gauquier
Dominique Paulus

Contact

Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE)
Doorbuilding (10^e étage)
Boulevard du Jardin Botanique, 55
B-1000 Bruxelles
Belgique

T +32 [0]2 287 33 88

F +32 [0]2 287 33 85

info@kce.fgov.be

<http://www.kce.fgov.be>

SYNTHÈSE

TEST PRÉNATAL NON INVASIF (NIPT) POUR LA TRISOMIE 21 – ASPECTS ÉCONOMIQUES

FRANK HULSTAERT, MATTIAS NEYT, WILFRIED GYSELAERS



COLOPHON

Titre :	Test prénatal non invasif (NIPT) pour la trisomie 21 – aspects économiques – Synthèse
Auteurs :	Frank Hulstaert (KCE), Mattias Neyt (KCE), Wilfried Gyselaers (Ziekenhuis Oost-Limburg Genk et Universiteit Hasselt)
Relecture :	Leen Verleye (KCE), Leen Van den Eeden (Thomas More Instituut, Lier), Pascale Jonckheer (KCE), Irina Cleemput (KCE), Raf Mertens (KCE)
Experts externes :	Marc Abramowicz (Hôpital Erasme, Bruxelles), Bettina Blaumeiser (Universiteit Antwerpen), Pascal Borry (KU Leuven), Caroline Daelemans (Hôpital St-Pierre, Bruxelles), Petra De Sutter (UZ Gent), Eric Legius (UZ Leuven), Luc Decatte (UZ Leuven), Geneviève Haucotte (INAMI – RIZIV), Björn Menten (UZ Gent), Geert Mortier (UZ Antwerpen), Nan Okun (Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Canada), Bruce Poppe (UZ Gent), Geneviève Schamps (UC Louvain), Elke Sleurs (UZ Gent), Jean-Francois Vanbellinghen (IPG, Gosselies), Herman Van Oyen (WIV – ISP), Christine Verellen-Dumoulin (IPG, Gosselies), Joris Vermeesch (UZ Leuven), Patrick Waterbley (FOD Volksgezondheid – SPF Santé Publique), Bert Winnen (RIZIV – INAMI)
Valideurs externes :	Lieven Annemans (UGent), Jean-Jacques Cassiman (KU Leuven), Yves Ville (Hôpital Necker, Paris, France)
Remerciements :	Les auteurs remercient Stefaan Van de Sande (KCE), Stephan De Vriese (KCE), Geneviève Haucotte (INAMI – RIZIV) et Antonine Wyffels (RIZIV – INAMI) pour avoir fourni les chiffres provenant des bases de données de l'assurance maladie. Les auteurs remercient Pascale Jonckheer (KCE) pour l'aide à la traduction de la synthèse.
Autres intérêts déclarés :	Participation à une étude scientifique ou expérimentale en qualité d'initiateur, de chercheur principal ('principal investigator') ou de chercheur : Petra De Sutter (UZ Gent), Wilfried Gyselaers (Ziekenhuis Oost Limburg) Bourse, honoraire ou fonds pour un membre du personnel ou toute autre forme de compensation pour la conduite d'une recherche: Wilfried Gyselaers (Ziekenhuis Oost Limburg) Consultance ou emploi dans une société, association ou organisation à laquelle les résultats de ce rapport peuvent apporter des gains ou des pertes : Lieven Annemans (UGent)
Photo couverture :	Photo gauche : Wolfgang Moroder
Layout :	Ine Verhulst

Disclaimer :

- **Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.**
- **Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.**



- **Finalement, ce rapport a été approuvé à l'unanimité par le Conseil d'administration.**
- **Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.**

Date de publication : 22 mai 2014
Domaine : Health Technology Assessment (HTA)
MeSH : Diagnostic Techniques, Obstetrical and Gynecological; Down Syndrome; Prenatal Diagnosis; Nuchal Translucency Measurement
Classification NLM : WQ 209
Langue : Français
Format : Adobe® PDF™ (A4)
Dépot légal : D/2014/10.273/34

Copyright : Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd »
<http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-rapports-kce>.



Comment citer ce rapport ?

Hulstaert F, Neyt M, Gyselaers W. Test prénatal non invasif (NIPT) pour la trisomie 21 – aspects économiques – Synthèse. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2014. KCE Reports 222Bs. D/2014/10.273/34.

Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.



■ PRÉFACE

En l'espace d'à peine quelques générations, nous avons connu un bouleversement total de la façon dont nous envisageons notre reproduction. Bien sûr, la disponibilité de moyens de contraception fiables y a joué un rôle important. Mais, en même temps, un certain nombre d'autres phénomènes sociétaux étaient également à l'œuvre. Le résultat est qu'aujourd'hui, les femmes ont en moyenne moins de deux enfants, les ont surtout beaucoup plus tard et, de manière non totalement indépendante, les traitements de soutien à la fertilité sont en plein essor. Ce n'est probablement pas une spéculation insensée de dire que, dans notre société, jamais un enfant dès son existence au sein même de l'utérus, ne nous a semblé aussi 'précieux'. Mais, dans un même temps – les chiffres nous le démontrent – l'enfant doit également répondre à des normes toujours plus élevées.

Les enjeux du dépistage prénatal sont donc considérables. La majorité des parents optent pour ce dépistage; ils veulent à la fois une certitude importante et un risque minime de perdre le fœtus. Mais l'actuel dépistage prénatal de la trisomie 21 – anomalie chromosomique la plus fréquente chez l'enfant né vivant – ne score véritablement bien pour aucun de ces deux critères. Un cas sur cinq se glisse au travers des mailles du filet et chaque grossesse qui se termine mal à la suite d'une amniocentèse ou choriocentèse en est une de trop.

Les nouveaux tests prénataux non invasifs (NIPT) s'inscrivent dans ce domaine émotionnellement et éthiquement chargé. Avec la croissance des possibilités et la précision de ces tests, les questions éthiques se posent de manière encore plus aigüe qu'auparavant. Les NIPT sont en effet bien plus fiables et plus sûrs – un avis du Conseil supérieur de la santé, qui paraît en même temps que ce rapport, y apporte de plus amples explications. Inutile de préciser que les futurs parents souhaitent à tout prix avoir recours à ce test. Mais, le système est-il en mesure de l'offrir à n'importe quel prix (au demeurant encore très élevé aujourd'hui) ? Question épineuse dans ce type de débat où les arguments ne sont pas toujours rationnels. Ce rapport, réalisé à la demande du Ministre, essaie de donner quelques repères dans ce débat. L'introduction (même progressive) d'un test de qualité supérieure à un prix relativement élevé va à nouveau générer des questions sociétales relatives à la possibilité d'assumer financièrement les soins de santé. L'assurance de la qualité, les aspects organisationnels et les futures évolutions du prix seront autant d'éléments déterminants de la place que les NIPT finiront par occuper dans la prise en charge de la santé reproductive. Dans tous les cas, une évolution à suivre de près.

Christian LÉONARD
Directeur Général Adjoint

Raf MERTENS
Directeur Général



■ SYNTHÈSE

TABLE DES MATIÈRES

■	PRÉFACE	1
■	SYNTHÈSE	2
1.	INTRODUCTION	4
1.1.	DOWN SYNDROME	4
1.2.	NIPT	4
1.3.	SUJET D'ÉTUDE, QUESTIONS DE RECHERCHE ET MÉTHODOLOGIE	5
2.	REVUE DE LA LITTÉRATURE	6
3.	MODÉLISATION SPÉCIFIQUE AU CONTEXTE BELGE.....	6
3.1.	GROSSESSES ET ENFANTS NÉS AVEC LE SYNDROME DE DOWN.....	6
3.2.	LE DÉPISTAGE PRÉNATAL ACTUEL	7
3.3.	LES TESTS DIAGNOSTIQUES INVASIFS	11
3.4.	DÉCISIONS RELATIVES À L'INTERRUPTION DE LA GROSSESSE	12
3.5.	RÉSULTATS ET HORIZON TEMPOREL	12
3.6.	VARIABLES D'ENTRÉE DU MODÈLE	13
4.	RÉSULTAT DU MODÈLE.....	16
4.1.	NIPT POUR LE TRIAGE DES FEMMES À RISQUE APRÈS LE DÉPISTAGE ACTUEL	16
4.1.1.	NIPT appliqué aux 5 % de cas positifs au dépistage à un seuil de risque de 1:300	16
4.1.2.	NIPT appliqué aux 20 % de cas positifs au dépistage à un seuil de risque de 1:1700	16
4.2.	DÉPISTAGE PRIMAIRE PAR NIPT.....	17
4.2.1.	Dépistage primaire par NIPT sur base de la participation actuelle aux tests	17
4.2.2.	Participation accrue au NIPT de 90 %.....	17
5.	CONCLUSIONS	20
5.1.	FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE.....	20
5.2.	DÉCISION ÉCLAIRÉE	21
5.3.	UNE PLUS GRANDE SENSIBILITÉ	21
5.4.	UNE PLUS GRANDE SPÉCIFICITÉ.....	22
5.5.	OPTIONS POUR L'INTRODUCTION DU NIPT	23



- RECOMMANDATIONS.....24
- RÉFÉRENCES26



1. INTRODUCTION

Le test prénatal non invasif ou « non-invasive prenatal test (NIPT) » en anglais est utilisé dans le but de détecter, au cours de la période prénatale, les trisomies autosomiques fœtales communes, et en particulier la trisomie 21 (T21, syndrome de Down).¹ Le NIPT est effectué sur un prélèvement de sang de la femme enceinte et est basé sur l'analyse de l'ADN libre circulant (cfDNA). Le diagnostic prénatal du syndrome de Down permet de prendre une décision éclairée quant à la poursuite ou non de la grossesse. Dans ce rapport, nous présentons une évaluation rapide des technologies de la santé (ETS) consacrée au NIPT. Cette ETS a été conduite par le Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) en parallèle avec une évaluation effectuée par le Conseil supérieur de la santé (CSS) de Belgique. Ce rapport se focalise sur l'impact économique de l'introduction du NIPT, ce qui n'est qu'une facette d'une ETS complète. Cette dernière doit en effet impérativement prendre en considération les aspects éthiques de l'introduction d'une nouvelle technique. Nous recommandons donc de lire ce rapport conjointement avec le rapport du CSS couvrant les aspects non économiques de l'évaluation du NIPT.

1.1. Down syndrome

Le syndrome de Down, également appelé trisomie 21 (T21), est un exemple d'aneuploïdie, c.-à-d. de la présence d'un nombre anormal de chromosomes dans une cellule. La trisomie 21 est le résultat de la présence de trois, et non deux, copies du chromosome 21 dans l'ovule fécondé. La trisomie 18 (T18), la trisomie 13 (T13) et les anomalies des chromosomes sexuels sont d'autres types d'aneuploïdie. La T21 est la forme d'aneuploïdie dont la prévalence à la naissance est la plus élevée.² La prévalence de la T21 à la naissance (en l'absence de dépistage) augmente clairement avec l'âge de la mère : de 1:1 527 à l'âge de 20 ans à 1:23 à l'âge de 45 ans.³

1.2. NIPT

En 1997, des chercheurs du John Radcliffe Hospital de l'université d'Oxford (Royaume-Uni) ont remarqué⁴ qu'une partie de l'ADN libre (cfDNA) circulant dans le sang de la mère était « fœtale » (son origine serait en réalité placentaire). Ceci laissait entrevoir la possibilité d'un examen de l'ADN fœtal ne requérant aucune technique de prélèvement invasive.

Le diagnostic prénatal non invasif (NIPT) s'est révélé très précis dans la détection des trisomies autosomiques fœtales communes, en particulier la T21.¹ Certains tests de NIPT ne donnent cependant aucun résultat concluant. Ce type de résultat est souvent obtenu lorsque le cfDNA fœtal représente moins de 4 % du cfDNA total. Ce seuil minimal de 4 % pour les formats de NIPT actuels est atteint chez pratiquement toutes les femmes après la 10^e semaine de grossesse. Les fragments de cfDNA sont constitués d'environ 150 paires de bases et représentent l'ensemble du génome fœtal. Leur demi-vie est très courte ce qui élimine le risque que les résultats du NIPT soient faussés par une éventuelle grossesse antérieure.¹

Le NIPT a cependant des limites. En cas de surcharge pondérale, la proportion de fragments d'origine fœtale est plus faible, ce qui mène plus fréquemment à des résultats non concluants.⁵ Ceci est d'autant plus problématique que le test invasif est également plus complexe chez les femmes enceintes obèses. Par ailleurs, le NIPT n'est pas indiqué en présence de jumeaux dizygotes ou en cas d'anomalies structurales détectées par l'échographie, y compris une clarté nucale (CN)>3,5mm.

Plusieurs méthodes de NIPT ont été mises au point sur base des récentes avancées de la biologie moléculaire et des technologies de séquençage. Il faut une semaine environ pour recevoir les résultats du test.

Une technologie de nouvelle génération permet un séquençage à très haut débit (appelée shotgun massively parallel sequencing ou MPS) à savoir un séquençage simultané de millions de fragments d'ADN libre de la mère et du fœtus après isolement et amplification. Une cartographie des séquences associées à chaque chromosome peut alors être effectuée (chaque association ajoute un point au comptage du chromosome en question) suivie d'une comparaison des comptages observés aux comptages attendus pour chaque chromosome. Si l'ADN total du sang



maternel contient 10 % d'ADN d'origine fœtale, en cas de T21, on obtient un comptage excédentaire pour le chromosome 21 de $(0,9 \times 2) + (0,1 \times 3) = 2,1$, contre 2,0 pour un fœtus euploïde, soit une différence de 5 %. Pour la détection de la T21, la sensibilité du NIPT MPS est de 99,30 % (IC de 95 % : 98,2 à 99,8 %) et la spécificité de 99,84 % (IC de 95 % : 99,69 à 99,92 %).⁶

D'après les estimations fournies par les deux laboratoires belges pratiquant actuellement le NIPT, nous supposons que le NIPT donnera un résultat non concluant dans 7 % des cas à la 10^e semaine, 4 % à la 12^e semaine et 3 % à la 13^e semaine. Si un deuxième échantillon est prélevé et analysé (NIPT répété), nous supposons que la proportion de résultats non concluants est réduite à 2 %.

1.3. Sujet d'étude, questions de recherche et méthodologie

En raison de son coût élevé (actuellement proposé à €460 par l'hôpital universitaire de Leuven), le NIPT a fait jusqu'à présent office de test de triage pour les grossesses à risque orientées vers un test invasif. L'offre de NIPT pour le dépistage primaire en lieu et place des tests sérologiques actuels devient toutefois une possibilité réelle au vu du nombre croissant d'études de validation pour les grossesses à faible risque⁷ et, en particulier, de la perspective d'une diminution du coût par test.⁸

L'ADN libre circulant dans le sang de la mère étant d'origine placentaire et non fœtale, la possibilité de mosaïcisme empêche les analyses par NIPT d'être exactes à 100 %. La même remarque est valable pour le prélèvement de villosités chorionales (PVC). Certains partisans du NIPT ont proposé d'utiliser le NIPT comme outil de diagnostic (et pas seulement de dépistage) du syndrome de Down. L'exactitude diagnostique des systèmes de NIPT commercialisés peut être aussi bonne que celle du PVC, mais reste inférieure à celle de l'amniocentèse.⁹ Étant donné que l'évaluation du NIPT sur un grand nombre d'échantillons n'en est qu'à ses débuts dans les laboratoires belges et demandera probablement plusieurs années, l'extension de l'utilisation du NIPT du dépistage au diagnostic n'a pas été envisagée dans ce rapport.

Par ailleurs, ce rapport ne considère pas l'utilisation du NIPT dans la détection prénatale d'autres formes de trisomie ou d'autres conditions génétiques.

Cette ETS tente de répondre aux questions de recherche suivantes :

1. Comment le NIPT pourrait-il être intégré au processus de détection prénatale de la trisomie 21 en Belgique ? Deux options sont envisagées. Premièrement, le NIPT est évalué en tant que test de deuxième ligne pour le triage des femmes enceintes considérées comme à risque après le dépistage actuel (échographie et marqueurs sériques). Deuxièmement, le NIPT est considéré comme faisant partie du dépistage de première ligne, en se substituant à la composante sérologique du dépistage actuel.
2. Quel est l'impact de l'introduction du NIPT sur les bénéfices et les inconvénients du dépistage de la trisomie 21 dans le contexte belge ? Les bénéfices peuvent être exprimés en termes de détection de la trisomie 21 permettant une prise de décision éclairée. Les inconvénients potentiels du processus incluent le risque de rupture des membranes avec fuite de liquide amniotique ou de fausses-couches induites par la procédure invasive et le risque de non-détection du syndrome de Down en raison d'un résultat faux négatif.
3. Quel serait l'impact de l'introduction du NIPT sur le budget de l'assurance maladie ? Quel serait le coût de détection d'un cas de trisomie 21 après l'introduction du NIPT ?

Pour répondre à ces questions, nous avons utilisé deux méthodes. En premier lieu, nous avons effectué une revue systématique des évaluations économiques du NIPT. Nous avons ensuite modélisé différents scénarios d'introduction de la NIPT en partant de la situation belge actuelle.



2. REVUE DE LA LITTÉRATURE

La revue systématique des évaluations économiques du rapport coût-efficacité du NIPT a permis d'identifier sept évaluations économiques.¹⁰⁻¹⁶ Toutes les études ont été publiées récemment (2011-2013). Cinq ont été réalisées aux États-Unis, une en Australie¹³ et une au Royaume-Uni.¹⁰ Pour toutes les études, sauf O'Leary et al.,¹³ les auteurs ont déclaré un conflit d'intérêts potentiel lié aux entreprises actives dans ce secteur.

Il est intéressant de noter que seules deux des sept évaluations économiques considèrent l'option « résultat non concluant » du NIPT, et en situent la fréquence à 3 %¹⁶ ou 5 %¹³ des (premiers) tests.

Seules deux des sept évaluations économiques incluent le NIPT comme outil de dépistage primaire.^{10, 16} Le prix minimal du NIPT considéré dans les modèles était de 500 \$,¹⁰ ce qui est un montant clairement supérieur aux prix attendus prochainement.

Aucune des études retenues n'a pu être extrapolée à la situation belge, ce qui témoigne de la grande diversité du dépistage de la trisomie 21 dans le monde. Une discussion de chaque évaluation économique publiée est disponible dans le rapport complet. Nous nous contenterons dans ce document de synthèse de relever les différences avec la situation belge. Une évaluation économique supplémentaire de l'Ontario (Canada) a été publiée après la date de notre recherche de littérature.¹⁷

3. MODÉLISATION SPÉCIFIQUE AU CONTEXTE BELGE

Modéliser revient toujours à simplifier la réalité. Nous avons pu toutefois nous baser sur des sources de données fiables et récentes (à court terme) pour alimenter notre modèle. C'est une force du modèle. En outre, le modèle a été développé indépendamment par 2 chercheurs et étalonné d'après les contraintes associées à un nombre annuel observé d'enfants nés avec un syndrome de Down de 96 contre un nombre attendu de 219 (voir Tableau 1).

Nous avons évalué l'introduction du NIPT par modélisation, en partant de la situation actuelle de dépistage prénatal du syndrome de Down en Belgique. Certaines variables d'entrée ont été tirées de la littérature scientifique internationale. La plupart d'entre elles se basaient toutefois sur des sources de données locales actualisées. Les données couvraient soit toute la Belgique (Direction générale Statistique et Information économique, Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI), résumé hospitalier minimum, échantillon permanent de la population), soit la Flandre (Studiecentrum voor Perinatale Epidemiologie (SPE)), soit 40 % de la Flandre (laboratoire AML), soit un hôpital (Ziekenhuis Oost-Limburg).

3.1. Grossesses et enfants nés avec le syndrome de Down

Selon les données du SPE, le nombre d'enfants nés avec le syndrome de Down augmente progressivement en Flandre, de 31 en 2005 à 53 en 2012. Cette augmentation peut être intégralement attribuée à une augmentation du nombre absolu de naissances de nouveau-nés vivants atteints du syndrome de Down de 18 à 46 chez les femmes enceintes âgées de 35 ans et plus.

D'après le calcul de l'incidence du syndrome de Down ajustée pour l'âge des femmes enceintes, 121 enfants auraient dû naître avec le syndrome de Down en Flandre en 2012 (en l'absence de dépistage).¹⁸ La prévalence rapportée du syndrome de Down à la naissance (53) est donc inférieure de 56 % à la prévalence attendue (121) à la naissance, un chiffre similaire aux 54 % rapportés pour l'Angleterre et le pays de Galles.¹⁹ Ces pourcentages sont le résultat d'un ensemble complexe de variables qui diffèrent selon les pays : l'accessibilité et la participation au dépistage, la



sensibilité des tests et la décision éclairée des femmes et de leur partenaire.

En cas de trisomie 21, de nombreuses grossesses (30 %) se terminent par un avortement spontané après la 12^e semaine.³ Ce taux est nettement plus élevé que dans la population générale puisque le taux d'avortement spontané après la 12^e semaine est de 2,5 %.²⁰ Ceci explique la réduction de la prévalence de la T21 en fonction de l'âge gestationnel, passant de 1:229 à la 10^e semaine à 1:356 à la 40^e semaine pour les femmes enceintes âgées de 35 ans.³

Le Tableau 1 est basé sur une extrapolation à la population belge des données du SPE pour la Flandre. Nous tenons compte des probabilités de grossesse gémellaire^{21, 22} et d'avortement^{3, 20} pour toutes les grossesses d'une part, et pour les grossesses T21, d'autre part.

3.2. Le dépistage prénatal actuel

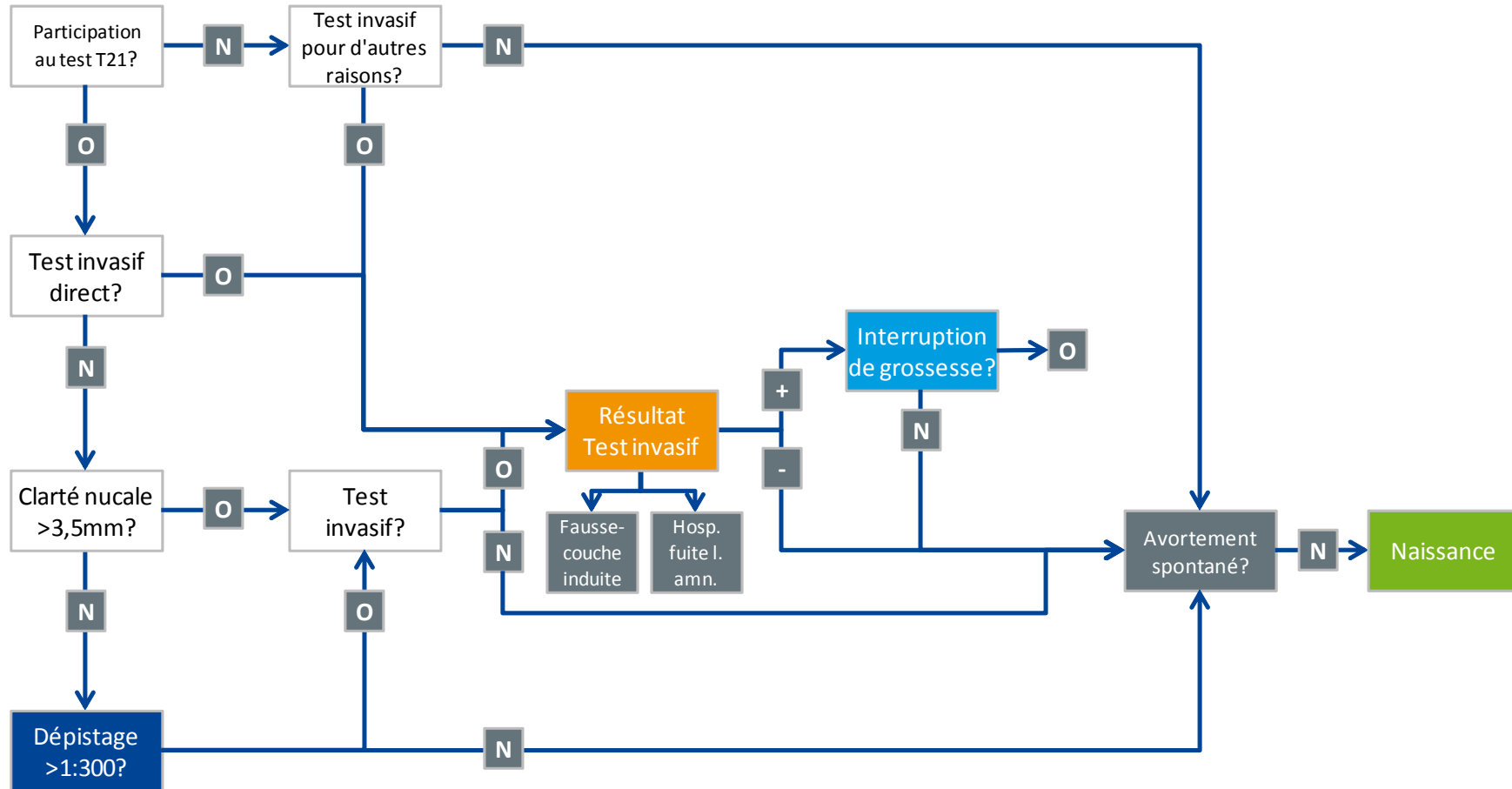
Plusieurs stratégies de dépistage prénatal de la T21/aneuploïdie existent au cours du premier et du deuxième trimestres.^{1, 23} L'approche la plus couramment utilisée est la mesure échographique de la clarté nucale (CN) à la 12^e semaine (semaines 11-14) associée au dosage de divers marqueurs sériques. Le risque de T21 est calculé d'après les informations combinées de la CN, des marqueurs sériques, de l'âge de la mère, des antécédents de T21/aneuploïdie de la mère et des antécédents familiaux (dépistage combiné).

Tableau 1 – Nombre de grossesses gémellaires/uniques et nombre de cas de T21 (10^e semaine – 40^e semaine)

Variable	Semaine 10	Semaine 11	Semaine 12	Semaine 13	Semaine 14	Semaine 15	Semaine 40
Grossesses (#)	131 567 ^a	129 522	128 194	127 540	126 892	126 252	124 989
Uniques (#)	129 199 ^b	127 191	125 886	125 244	124 608	123 979	122 739
Gémellaires (#)	2368 ^c	2331	2307	2296	2284	2273	2250
Naissances T21 attendues, sans dépistage (#)	350 ^d	334	320	307	299	291	224
Grossesse unique T21 (#)	342 ^e	327	313	300	292	284	219
Grossesse gémellaire T21 (#)	8 ^f	7	7	7	7	6	5
Naissances T21 observées (#)	Semaine 40: 98 dont 96 après grossesses uniques						
Fausses-couches (p) ²⁰	0,05	0,035	0,025	0,02	0,015	0,01	0
Fausses-couches T21 (p) ³	0,36	0,33	0,3	0,27	0,25	0,23	0
Fausses-couches non-T21 (p)	0,0492 ^g	0,0342	0,0243	0,0194	0,0144	0,0095	0



Figure 1 – Stratégie actuelle de dépistage



Hosp. fuite l. amn.: hospitalisation pour fuite de liquide amniotique.



D'après les données de facturation 2011 de l'Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI), la participation globale au dépistage de la T21 est de 78,9 %, le coût pour l'INAMI s'élevant à plus de 7 millions d'euros pour les mesures des marqueurs sériques et le calcul du risque. Nous avons émis l'hypothèse que l'utilisation des examens échographiques, qui sont remboursés séparément, resterait inchangée par l'introduction de la NIPT. Lors de la modélisation, nous avons également simplifié la réalité en estimant que les femmes enceintes bénéficieraient d'un dépistage au cours du premier trimestre de la grossesse et passaient un test invasif de diagnostic à la 15^e semaine.

Notre scénario de référence considère une sensibilité de 72,5 % et une spécificité de 95 % pour le dépistage au premier trimestre, le seuil de risque étant fixé à 1:300. Ces chiffres se basent sur les résultats d'AML, un laboratoire central couvrant 40 % de la Flandre. Dans notre modèle, les 5 % de femmes enceintes (et 13 % de celles âgées de plus de 35 ans) dont le score de risque est > 1:300 sont orientées vers un diagnostic prénatal définitif au moyen d'un test invasif (Figure 1). La plupart des centres de la Communauté française (représentant 46 % des grossesses en Belgique) appliquent un seuil de risque de 1:250, ce qui est généralement associé à un pourcentage de recommandation d'un test invasif de 4 %. Cela signifie que nous supposons que les femmes avec un risque situé entre 1:300 et 1:250 optent aussi pour un test invasif.

Les mesures des marqueurs sériques réalisées en Belgique bénéficient d'une standardisation correcte et d'une qualité garantie. Une telle exigence n'est cependant pas requise pour l'échographie et la plupart des centres de gynécologie/radiologie sont dépourvus d'un système assurant la qualité de la mesure échographique de la CN. Différents algorithmes de dépistage combiné sont utilisés au cours du premier trimestre, ce qui mène à des résultats de performance variables, une sensibilité entre 70 % et plus de 90 % pour un taux de faux positif égale à 5 %. Les programmes de dépistage assortis de mécanismes de vérification stricts offrent habituellement la sensibilité la plus élevée, mais ils sont peu nombreux. Par conséquent, la performance du dépistage prénatal en Belgique est inférieure au minimum requis par les guides de pratique clinique²³ et aux chiffres utilisés dans les modèles d'économie de la santé.^{10, 11, 15, 17}

La mesure de la clarté nucale (Figure 2) est un élément essentiel du dépistage, un état de fait que ne modifiera probablement pas l'introduction du NIPT en deuxième ou en première ligne (Figure 3, 4). Les femmes pour lesquelles la CN fœtale est >3,5mm (99^e centile) se voient directement proposer (sans prise en compte des marqueurs sériques) un conseil génétique, un test invasif de diagnostic et un suivi, conformément aux directives internationales.¹⁷ Dans ces circonstances, il existe un risque supérieur à 30 % d'anomalies chromosomiques, y compris la T21²⁴ et d'autres anomalies telles que des malformations cardiaques.^{23, 25}

Figure 2 – Mesure de la clarté nucale fœtale



Source : Wikipedia



Il a été recommandé de façon répétée que l'évaluation du risque basée sur la CN ne soit réalisée que dans des centres employant des échographistes dûment formés et accrédités disposant d'un matériel de haute qualité. Les résultats doivent être soumis à des vérifications régulières par un organisme externe.^{23, 24} L'étalonnage des appareils à échographie semble également être problématique.²⁶ Par exemple, une CN de 3,5mm peut donner un résultat de 3,2 mm sur un appareil et de 3,8 mm sur un autre. Ceci montre clairement qu'une standardisation plus poussée de l'évaluation de la CN est nécessaire.

Le nombre total de tests invasifs remboursés s'élève à 7 586 en Belgique. Nous distinguons dans le modèle 4 raisons majeures motivant un test invasif (Tableau 2).

Tableau 2 – Test invasif avec/sans dépistage préalable

Nombre de tests invasifs (cas de T21 diagnostiqués)	Dépistage actuel	NIPT seconde ligne (risque>1:300)	NIPT première ligne
Haut-risque (prévalence 1/10) basé sur une CN>3,5mm	398 (40)	398 (40)	398 (40)
Test invasif pour T21 sans haut risque	1000 (2)	1000 (2)	/**
Test invasif pour d'autres indications que la T21	1814 (4)	1814 (4)	1814 (4)
Dépistage positifs ou NIPT positifs	4374*** (126)	217 (125)	395 (174)
Total	7586 (170)	3429 (169)	2607 (215)

CN: clarté nucale; *Le nombre de cas de T21 diagnostiqués est mentionné entre parenthèses et est basé sur la modélisation. ** Ces femmes sont supposées opter pour le NIPT. *** Comprendant jusque 400 femmes considérées négatives avec risque 1:300 to 1:250

Premièrement, en cas d'échographie parfaite, on s'attendrait à ce que 1 % des femmes soumises au dépistage soient orientées vers un test invasif et que jusqu'à deux tiers de l'ensemble des T21 soient détectés sur base d'une CN>3,5mm.^{25, 27} Les études observationnelles montrent toutefois un taux de détection bien plus bas (un tiers).^{25, 27} Nous avons dès lors inclus dans le modèle un total de 398 tests invasifs pour une CN>3,5mm menant à la détection de 40 cas de T21.

Deuxièmement, nous supposons qu'environ 1000 femmes se soumettent actuellement à un test invasif de détection de la T21 sans participer préalablement au dépistage, parce qu'elles souhaitent bénéficier d'un degré de certitude supérieur à celui offert par le dépistage. Un âge supérieur à 35 ans fait parfois encore office de critère unique pour un test invasif, en dépit des recommandations existantes. Ce choix d'un test invasif direct est inclus dans tous les scénarios du dépistage actuel et du NIPT de triage. Nous supposons toutefois que ces 1000 femmes opteront pour un dépistage par NIPT primaire au cas où celui-ci serait disponible.

Troisièmement, 4 374 tests invasifs sont réalisés sur base du dépistage actuel de la T21, en supposant un seuil de risque de 1:300. Ce nombre est réduit considérablement après triage par NIPT à 217 et après dépistage primaire par NIPT à 395 (Tableau 2). En nous basant sur un seuil de 1:300 dans le scénario de référence, nous supposons que les femmes de la Communauté française dont le risque est compris entre 1:300 et 1:250 (environ 400) se soumettent à un test invasif en dépit d'une recommandation contraire. Si on ajoute ces femmes au groupe précédent de 1000, nous nous rapprochons du taux observé de 1,2 % d'analyse diagnostique chez les femmes négatives au dépistage ou du groupe sans dépistage de l'Ontario.¹⁷

Quatrièmement, nous estimons que 1 814 tests invasifs sont effectués pour des indications autres que la T21, y compris pour les anomalies structurelles détectées par échographie non liées à la détection de la T21 (suggérant par exemple un syndrome de Turner). Ce chiffre est constant dans les différents scénarios. Les inconvénients associés sont considérés comme non liés à la détection de la T21. Néanmoins, tous les échantillons sont également soumis à une détection de la T21 et quatre cas de T21 sont détectés de cette manière.



Parmi les (4 à) 5 % de femmes ayant un résultat de dépistage positif pour la T21, la plupart mais pas toutes se soumettront à un test invasif de diagnostic. Les données provenant de l'échantillon permanent de la population de 2011 montre que 4 % des participantes au dépistage du premier trimestre se sont soumises à une procédure invasive de diagnostic dans les 90 jours, alors qu'elles sont 7 % après un dépistage ayant eu lieu au cours du second trimestre. La proportion plus élevée de 7 % peut s'expliquer par une probabilité supérieure de réaliser un test invasif au cours du deuxième trimestre pour des raisons autres que la détection de la T21. Nous supposons, qu'après un résultat positif de dépistage ou une CN>3,5mm, 87,5 % des femmes enceintes se soumettront à une procédure invasive de diagnostic, ce qui est similaire au 86,9 % de tests invasifs après un dépistage positif observés à Paris.²⁸

Nous supposons également que 87,5 % des femmes se soumettront à un test invasif après un NIPT positif ou ne donnant pas de résultat concluant en cas de triage ou après un résultat positif au NIPT de première ligne (Tableau 3). Il a été montré que la probabilité de subir un test invasif est supérieure si le risque prédit de T21 après le dépistage combiné est plus élevé.²⁹ La probabilité pourrait donc être plus élevée après NIPT, mais aucun rapport n'a été identifié pour étayer cette hypothèse.

3.3. Les tests diagnostiques invasifs

En Belgique, l'utilisation des tests invasifs s'est réduite au cours de ces dernières années, passant de 10 % à 6 % de l'ensemble des grossesses, parallèlement à un dépistage de plus en plus fréquent de la trisomie au premier trimestre. L'amniocentèse (prélèvement et analyse d'amniocytes aux semaines 16-20) constitue 60 % des tests invasifs employés pour diagnostiquer la T21 en Belgique, contre 40 % pour le prélèvement de villosités choriales (PVC, semaines 11-14). Dans notre modèle et les différents scénarios proposés, nous avons considéré que les tests invasifs sont effectués à la 15^e semaine de gestation en moyenne.

L'amniocentèse et le PVC sont associés à un risque de fausse-couche de l'ordre de 1 %, le risque en cas de PVC pouvant être supérieur à celui de l'amniocentèse.^{30, 31} Il a été suggéré que 100 à 400 PVC doivent être pratiqués pour en maîtriser la technique.³¹ Le risque peut donc être inférieur lorsque la procédure est réalisée par des opérateurs expérimentés et supérieur dans les centres moins chevronnés travaillant

sur des volumes moins importants. Aucun volume minimal n'est actuellement en vigueur en Belgique.

Après une procédure invasive, une rupture des membranes s'accompagnant d'une fuite de liquide amniotique peut survenir et exiger une hospitalisation. C'est le cas pour 1 à 2 % des procédures, la fréquence d'oligohydramnios durable étant de 0,3 %.³² Nous avons inclus dans le modèle un taux de 1% d'hospitalisation d'une semaine, coûtant €3 515.

En Belgique, les échantillons sont envoyés dans l'un des huit centres de génétique humaine, où ils sont analysés. Tous les centres procèdent à une analyse génomique comparative. La sensibilité du PVC a été établie à 98,47 % (IC de 95 % : 97,5 à 100 %), soit un peu moins que les 99,32 % (IC de 95 % : 98,6 à 100 %) de l'amniocentèse.³³ La sensibilité moindre du PVC pour la T21 pourrait être liée à l'existence d'un mosaïcisme confiné au placenta (et donc non fœtal) ou à une contamination par des cellules maternelles. Les spécificités du PVC et de l'amniocentèse se sont avérées similaires : 99,83 % et 99,86 %, respectivement.³³ Dans le but de limiter la complexité du modèle, nous avons supposé que l'analyse cytogénétique présente une spécificité et une sensibilité de 100 %.

Le coût pour l'INAMI d'une procédure invasive et de l'analyse pour le syndrome de Down est de €934 ; ce coût comprend la procédure invasive, la culture cellulaire, l'analyse cytogénétique, la somme forfaitaire correspondant au séjour en hôpital de jour et les analyses cytogénétiques supplémentaires des deux parents, en considérant qu'elles sont réalisées dans 10 % des cas.

Nous avons constaté que, parmi les femmes s'étant soumises à une procédure de test invasive en 2011, 11,5 % avaient bénéficié d'un des trois codes spécifiques de la procréation assistée au cours des 12 mois précédents. Cela représente plus du double de la fréquence attendue qui est égale à 5 % pour l'ensemble des grossesses. L'âge moyen des femmes soumises à un test invasif était de 34 ans, qu'elles aient fait appel à la procréation assistée ou non.



3.4. Décisions relatives à l'interruption de la grossesse

Une revue de la littérature publiée en 2012 a mis en évidence que 89 % à 97 % des femmes informées d'un diagnostic positif de T21 pendant la période prénatale avaient eu recours à une interruption de grossesse.³⁴ Les auteurs concluaient que « De nombreux facteurs influencent la prise de décision des femmes après un diagnostic de syndrome de Down, parmi lesquels des facteurs démographiques tels que la religion, l'âge de la mère, l'âge gestationnel, le nombre d'enfants existants et les antécédents d'interruptions de grossesse. Des facteurs psychosociaux comme l'équilibre perçu entre le bonheur de devenir parents et la charge que cela peut représenter, la qualité de vie attribuée à un enfant atteint du syndrome de Down, les attitudes et la capacité à accepter les personnes handicapées ainsi que le support reçu d'autrui exercent également une influence importante. »³⁴ Si l'on restreint l'analyse aux É.-U., le taux moyen d'interruption de grossesse atteint 67 %, s'étendant selon les études de 61 % à 93 %.³⁵ En Belgique, les données couvrant une période de 10 ans (2003-2012) provenant d'un unique centre belge indiquent que la grossesse a été interrompue dans 42 cas sur 44 (95,5 %). Cette proportion de 95,5 % est proche des taux de 94,8 % (IC de 95 % : 92,5-96,5) rapporté à Paris²⁸ et de 93,3 % (250 cas sur 268) observé au Royaume-Uni.²⁴

Verweij et al.³⁶ prédisent que le NIPT sera source de changements dans la population participant au dépistage : « ... vers un groupe plus divers contenant une plus grande proportion de femmes choisissant de continuer à porter un fœtus atteint du syndrome de Down. Quelle que soit l'option choisie, la femme doit bénéficier d'un soutien. Se préparer à vivre avec un enfant atteint du syndrome de Down exige des informations récentes sur cette pathologie, une explication des anomalies échographiques potentielles et – si la future mère le souhaite – une orientation vers un groupe d'entraide, par exemple. Par ailleurs, le choix de mettre un terme à la grossesse s'accompagne chez de nombreuses femmes de problèmes psychologiques durables. »

3.5. Résultats et horizon temporel

Les modèles publiés d'économie de la santé présentent une variation de résultats et d'horizon temporel. Parmi les 7 évaluations économiques étudiées, cinq ont limité l'horizon temporel au court terme,^{10, 11, 13, 14, 16} c.-à-d. à la période allant du début du dépistage prénatal à la naissance, et ont adopté le point de vue du payeur des soins de santé. Seules deux des sept évaluations économiques, toutes deux des É.-U. et comportant un auteur commun, ont considéré un horizon temporel équivalant à la durée de vie.^{12, 15} Nous avons essayé d'appliquer au modèle les deux types d'horizon temporel (un à court terme et un à long terme). Les résultats à long terme subissent toutefois d'importantes limitations puisque seul un petit nombre sélectionné d'éléments a pu être collecté durant les quelques mois de notre recherche.

Les frais d'hospitalisation (y compris le séjour en hôpital de jour) ont été calculés par catégorie d'âge pour les personnes atteintes du syndrome de Down, conformément aux codes du résumé hospitalier minimal. Le coût d'hospitalisation moyen pour l'INAMI était de €18 730 au cours de la première année de vie. Le coût d'hospitalisation actualisé (3 %) sur la durée de vie s'élevait en moyenne à environ €50 000.

Notre modélisation ne fournit pas un résultat unique mais de nombreux résultats rapportés de manière complète, sans sélection (Tableaux 4 et 5). Cette présentation a pour but de permettre aux décideurs de considérer un ensemble d'éléments avant de prendre une décision sur l'utilisation et le remboursement du NIPT.



Lorsqu'on effectue une évaluation économique, il est recommandé de combiner de préférence les coûts et les effets en un seul critère d'évaluation, à savoir les coûts incrémentiels (€) par « année de vie gagnée ajustée pour la qualité » ((quality-adjusted) life year or (QA)LY). Dans cette évaluation, nous avons préféré faire usage d'une mesure T21/résultats liés à la grossesse, à savoir le coût moyen par T21 détectée, ainsi que le coût marginal par cas supplémentaire de T21 détecté. Nous y avons ajouté une présentation complète des autres résultats importants à court terme tels que les fausses-couches induites par la procédure invasive. Ce type de résultats ne permet cependant pas d'avoir une idée claire de ce qui est acceptable. Nous avons dès lors considéré la situation actuelle comme étant acceptable. Idéalement, chaque élément supplémentaire à court et à long terme devrait être pris en compte, tant pour les coûts que pour les (QA)LY. Nous n'avons toutefois pu calculer ni le coût marginal à long terme ni le gain en (QA)LY car la durée limitée de cette recherche ne nous permettait pas de rassembler des données suffisamment fiables.

3.6. Variables d'entrée du modèle

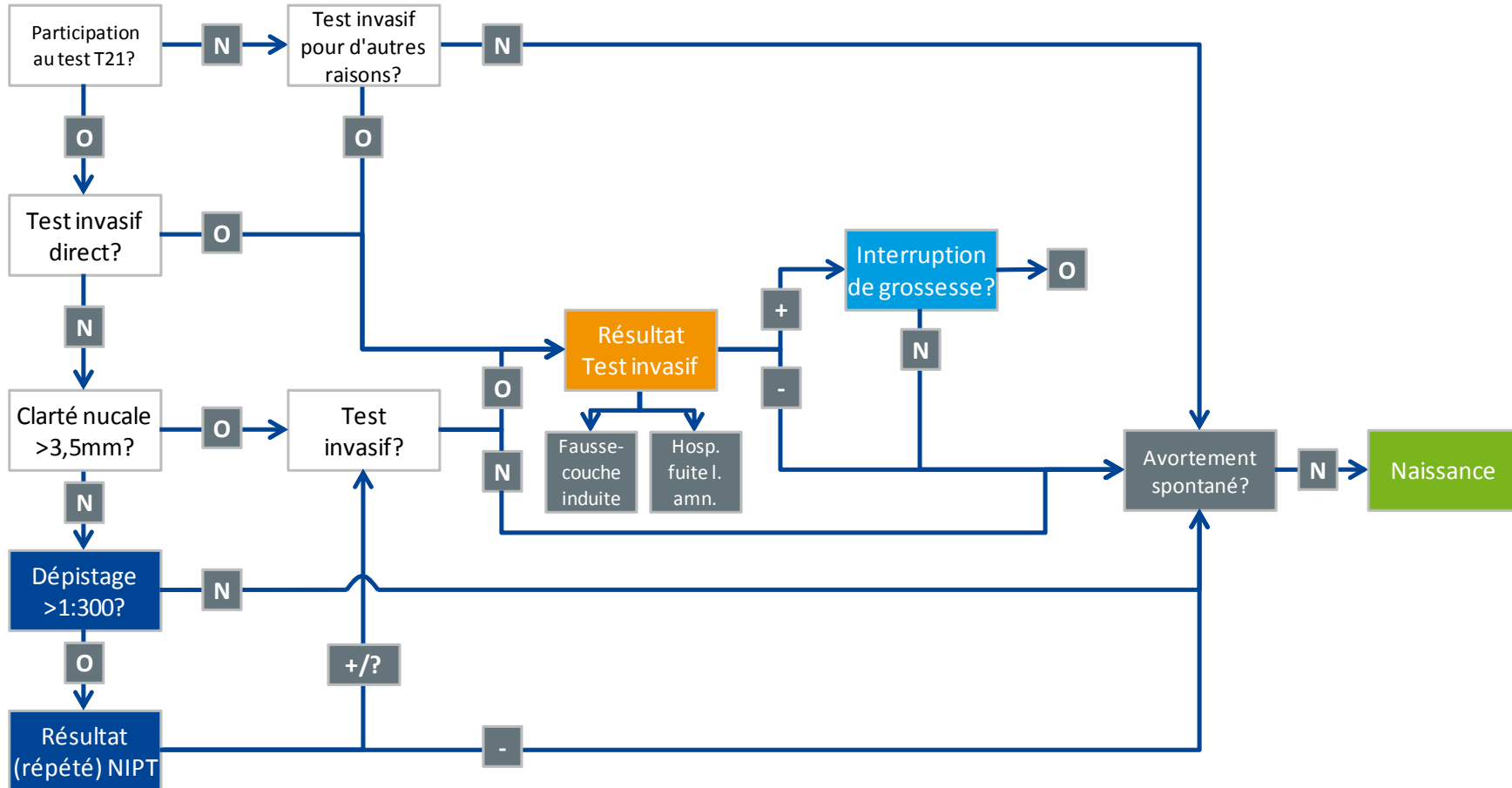
Quelques variables d'entrée fondamentales pour le scénario de référence figurent dans le Tableau 3.

Tableau 3 – Variables d'entrée (probabilités)

Variable	Moyenne
Participation au dépistage actuel	78,87%
Test invasif pour T21 sans participation au dépistage	0,85%
Participation totale au test T21	79,72%
Dépistage actuel	
Sensibilité	72,54%
Spécificité	95,03%
NIPT	
Sensibilité	99,30%
Spécificité	99,84%
NIPT taux d'échec	
Premier NIPT (semaine 12)	4%
Deuxième NIPT (semaine 13)	2%
Test invasif (PVC ou amniocentèse)	
Sensibilité	100%
Spécificité	100%
Participation au test invasif	
Résultat positif après dépistage actuel	87,5%
NIPT positif	87,5%
Fausses-couches après test invasif	1%
Hospitalisation après test invasif	1%
Interruption de grossesse si T21	95,45%



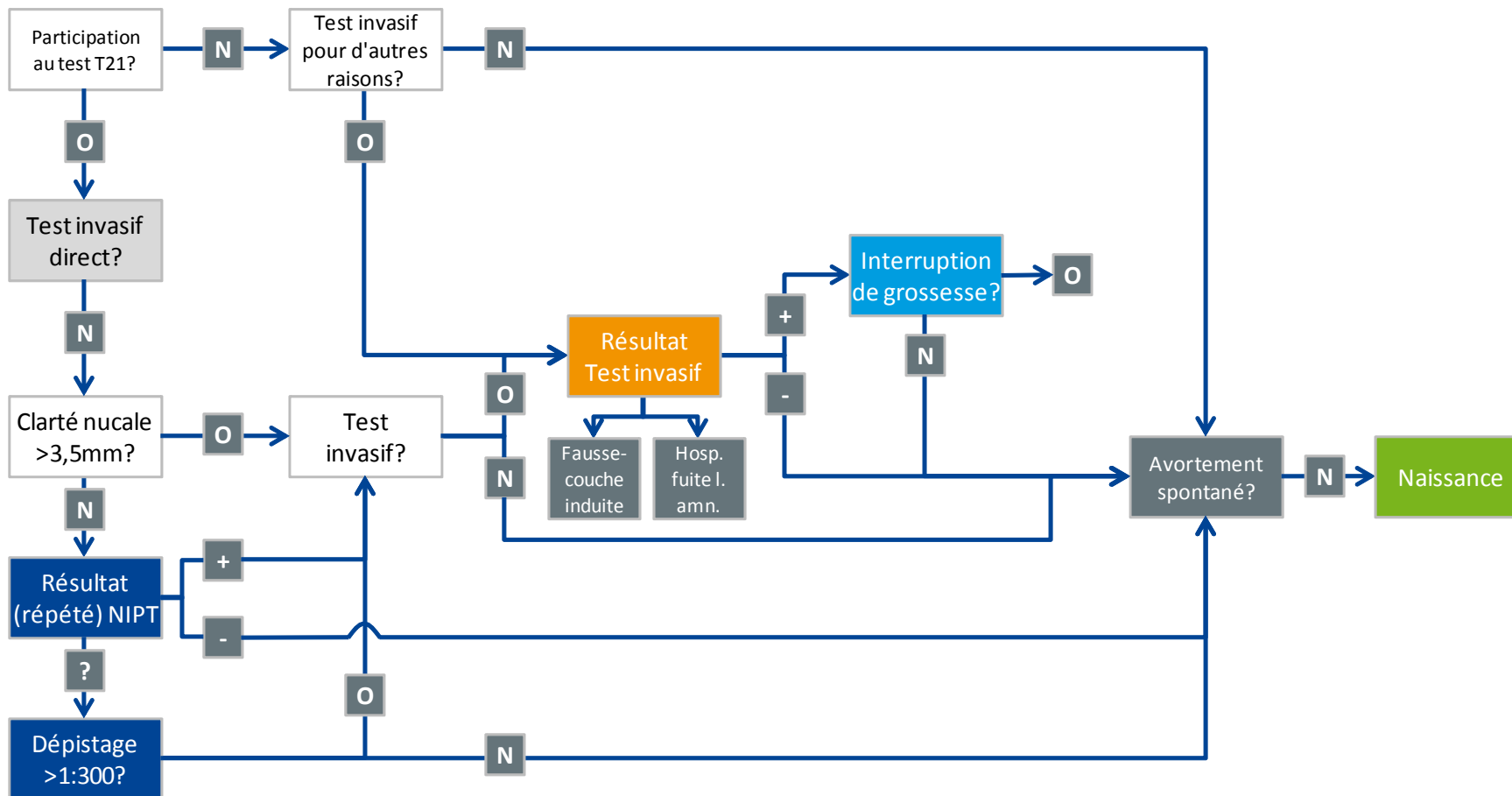
Figure 3 – Stratégie de dépistage utilisant le NIPT comme test de triage



Hosp. fuite l. amn.: hospitalisation pour fuite de liquide amniotique.



Figure 4 – Stratégie de dépistage utilisant le NIPT comme test de première ligne



Hosp. fuite l. amn.: hospitalisation pour fuite de liquide amniotique.



4. RÉSULTAT DU MODÈLE

4.1. NIPT pour le triage des femmes à risque après le dépistage actuel

4.1.1. NIPT appliqué aux 5 % de cas positifs au dépistage à un seuil de risque de 1:300

En raison principalement de son coût élevé, le NIPT a d'abord été utilisé chez les femmes enceintes à risque en tant que test de triage (également appelé test contingent, test réflexe ou test de deuxième ligne), avant la réalisation d'un test invasif de diagnostic de la T21. Les critères employés pour définir la population à risque dans les modèles publiés varient considérablement, le risque de T21 allant de 1:345¹³ à 1:32.¹⁴ Ces critères peuvent faire ou non l'objet d'une interprétation. Le NIPT pourrait par exemple être proposé aux 15 % des femmes enceintes les plus âgées (> 35 ans), comme dans le modèle d'Ohno et al.¹² Seule la moitié des cas de T21 peut toutefois être identifiée si la sélection repose sur un âge supérieur à 35 ans.

La plupart des scénarios de triage publiés, et c'est également le cas de notre modèle, partent du dépistage combiné échographique et sérique (Figure 4). Nous avons modélisé différents volumes de tests contingents à la 14^e semaine en appliquant différents seuils de risque pour le dépistage actuel. Nous partons du seuil de risque de 1:300, actuellement utilisé dans la plupart des centres de Belgique, puis abaissons le seuil à 1:600, 1:1100, 1:1 700, 1:2 400 et 1:3 000, en nous servant de la courbe ROC basées sur les résultats d'AML (Tableau 4, Figure 5). Il est clair qu'une amélioration de l'évaluation de la CN par échographie ne devrait pas seulement augmenter la sensibilité du dépistage actuel mais aussi de chaque scénario de triage par NIPT.

Tous les scénarios de triage comprennent en outre 1 398 (1000 + 398) tests invasifs pour la T21 n'utilisant pas les marqueurs sériques. Nous supposons que ce chiffre élevé résulte dans une grande mesure de la faible sensibilité du dépistage actuel et de la volonté des femmes enceintes d'obtenir un degré de certitude supérieur (1000 femmes optant directement pour un test invasif). Nous posons l'hypothèse que ce nombre passe de 1 398 à 398 si le NIPT primaire est offert, en supposant que 398 tests invasifs sont réalisés en raison d'une CN>3,5mm. Les bénéfices et inconvénients de ces tests invasifs pour la T21 sont intégrés à nos calculs.

Un remboursement limité aux 5 % de la population dépistée en appliquant le seuil de 1:300 pourrait alléger le budget des soins de santé (horizon à court terme), même pour un coût de NIPT de €460. Il est possible de calculer qu'un cas supplémentaire de T21 sera manqué par le NIPT, en plus des 41 cas de T21 échappant au dépistage actuel. Les inconvénients associés aux tests invasifs connaîtront une forte baisse, les fausses-couches induites par le test invasif chutant de 58 à 16.

4.1.2. NIPT appliqué aux 20 % de cas positifs au dépistage à un seuil de risque de 1:1700

Lorsque le test sera remboursé, on peut s'attendre à des pressions, tant des médecins que des patientes, visant à abaisser le seuil de recommandation du NIPT. En effet, en l'absence d'une évaluation stricte de la qualité, l'aspect échographique du dépistage actuel continue de dépendre fortement de l'opérateur (et de l'appareil). Ceci peut mener à une augmentation du nombre de femmes considérées comme à risque après le dépistage actuel et donc susceptibles de prétendre au remboursement du NIPT.

Si les 20 % de femmes dépistées présentant un risque > 1:1 700 sont considérées comme admissibles pour le NIPT, le nombre de T21 détectées s'accroît de 169 à 194 et celui des fausses-couches induites par le test invasif diminue de 58 à 19. Pour un coût de €460 par NIPT, le budget à court terme passe de €14 756 320 à €20 393 919. Le coût par T21 détectée monte par ailleurs de €86 934 à €105 019. Le coût du NIPT devrait être amené à €289 pour maintenir le coût actuel par T21 détectée.



4.2. Dépistage primaire par NIPT

4.2.1. Dépistage primaire par NIPT sur base de la participation actuelle aux tests

Dans le modèle, le NIPT est réalisé à la 12^e semaine. Certains laboratoires commerciaux proposent le NIPT dès la 10^e semaine, mais ce dépistage précoce s'accompagne d'une proportion plus importante de premiers résultats non concluants. Les tests de dépistage actuels par mesure des marqueurs sériques restent disponibles lorsqu'un second NIPT ne permet pas non plus d'obtenir un résultat concluant (Figure 4). Dans le modèle, nous supposons qu'aucun dépistage par marqueurs sériques au premier ou au deuxième trimestre n'est facturé si le NIPT est réalisé avec succès. Comme dans la situation actuelle, une participation globale aux tests de 79,72 % est envisagée. Nous supposons que 398 femmes continueront d'être orientées directement vers un test invasif justifié par une CN>3,5mm (Tableau 2).

Par comparaison avec le dépistage actuel, le nombre de fausses-couches induites par le test invasif tombe de 58 à 8. Par rapport à l'approche de triage, une réduction supplémentaire de 16 à 8 cas de ces fausses-couches est observée (Tableau 5). Ce plus petit nombre de fausses-couches après un NIPT primaire comparé au test contingent est toutefois grevé d'incertitudes dans la mesure où il repose sur deux hypothèses. La première hypothèse suppose que le NIPT remplacera les 1000 tests invasifs effectués actuellement auprès de femmes parce qu'elles considèrent le dépistage actuel insuffisamment sûr. Cela évite 10 cas (1 % de 1000) de fausses-couches induites. La seconde hypothèse présume que, face à des résultats non concluants répétés (2% ou environ 2000 femmes), les femmes accepteront d'être orientées vers le dépistage combiné échographie - marqueurs sériques actuel et ne se dirigeront pas directement vers un test invasif (Tableau 2).

En raison de la sensibilité nettement plus élevée du NIPT par rapport au dépistage actuel, 215 cas de T21, et non 170, pourraient être diagnostiqués. Le nombre de naissances d'enfants atteints du syndrome de Down suite à un résultat faux négatif de test de dépistage passe de 41 à 2. D'après le modèle, l'option du NIPT primaire est supérieure en termes de bénéfices et d'inconvénients. Néanmoins, dans le but de ne pas augmenter le coût actuel à court terme par cas de T21 détecté, le NIPT devrait être proposé au prix unitaire de €152 (Tableau 5, Figure 5).

Au vu de l'augmentation de cas de T21 détectés, on peut s'attendre à ce que plus de mères informées souhaitant poursuivre la grossesse après un diagnostic par test invasif donnent naissance à des enfants atteints du syndrome de Down. Il est toutefois probable que l'effet net du dépistage primaire par NIPT consistera en une réduction du nombre de naissances d'enfants atteints du syndrome de Down de 96 à 63, suite à un plus grand nombre d'avortements pour T21.

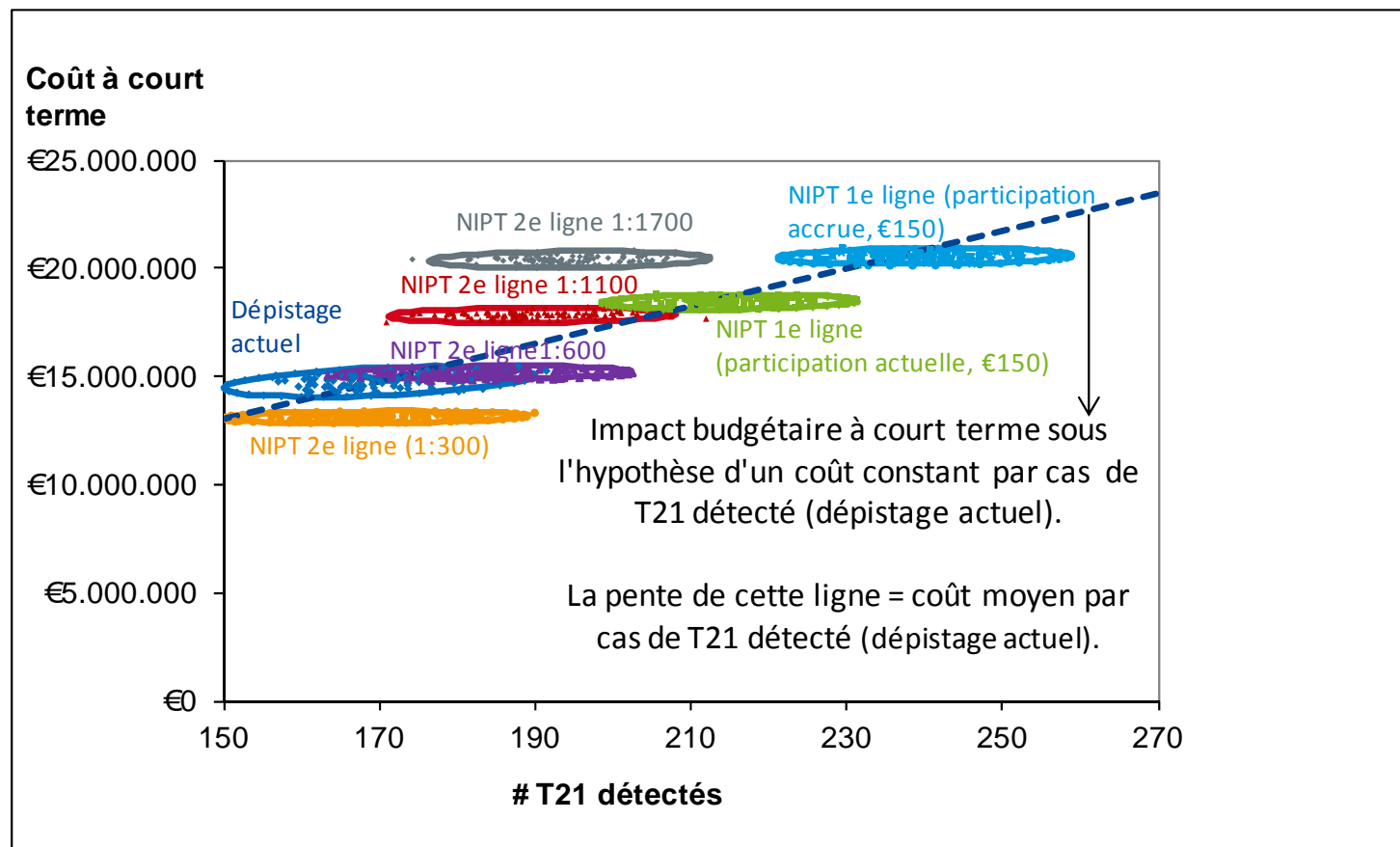
4.2.2. Participation accrue au NIPT de 90 %

Il est possible que la participation au dépistage primaire par NIPT soit plus élevée que pour le dépistage actuel.^{37 38} On ignore si, parmi les femmes supplémentaires participant au dépistage, la même proportion de femmes positives au dépistage par NIPT se soumettra à un test invasif et à une interruption de grossesse pour cause de T21. Dans un souci d'exhaustivité, un scénario basé sur une participation au NIPT de 90 % est présenté, aucune autre variable d'entrée n'étant modifiée. Par rapport à la participation actuelle et pour un coût par NIPT de €150, on constate une très légère diminution du budget par cas de T21 détecté, tandis que le budget à court et à long terme global augmente.

De tous les scénarios, celui-ci détecte le nombre de cas de T21 le plus élevé : 240, contre 170 aujourd'hui. Le nombre de fausses-couches induites par le test invasif reste faible : 8 contre 58 à l'heure actuelle. Le nombre de naissances d'enfants atteints du syndrome de Down suite à un résultat faux négatif de test de dépistage reste égal à 2, une diminution importante par rapport aux 41 actuels.



Figure 5 – Présentation des principaux scénarios de dépistage



La ligne en pointillé représente le 'coût moyen par cas de T21 détecté' (dépistage actuel). Remarque : cette figure ne tient pas compte des autres conséquences importantes du dépistage comme p.ex. le nombre de fausses-couches induites par la procédure invasive



Tableau 4 – Impact de la réduction du seuil de risque pour le NIPT de triage

	Dépistage actuel	NIPT 2e ligne (1/300)	NIPT 2e ligne (1/600)	NIPT 2e ligne (1/1100)	NIPT 2e ligne (1/1700)	NIPT 2e ligne (1/2400)	NIPT 2e ligne (1/3000)
Naissances, diagnostics et fausses-couches (Syndrome de Down)							
# naissances	122543	122554	122529	122509	122490	122476	122463
# naissances syndrome de Down	96	97	86	82	78	78	77
# naissances T21 (détection faux neg.)	41	42	29	24	20	20	18
# T21 détectés	170	169	184	190	194	194	197
# fausses-couches induites par le test invasif	76	34	35	36	37	38	39
# fausses-couches induites par le test invasif pour T21	58	16	17	18	19	20	21
Coûts pendant la grossesse							
Coûts de dépistage trim. 1&2	€7.252.215	€7.252.215	€7.252.215	€7.252.215	€7.252.215	€7.252.215	€7.252.215
Coûts NIPT	€0	€2.390.929	€4.343.507	€6.901.721	€9.357.267	€11.687.078	€13.428.890
Coûts tests invasifs	€7.086.886	€3.203.417	€3.288.763	€3.388.650	€3.483.651	€3.569.545	€3.636.013
Coûts hôp. (après test invas., avortement)	€415.728	€268.375	€284.228	€293.214	€301.016	€304.292	€308.923
Coûts totaux (à court terme)	€14.754.829	€13.114.935	€15.168.714	€17.835.800	€20.394.149	€22.813.130	€24.626.040
Coûts à court terme/T21 détecté	€86.944	€77.696	€82.746	€94.188	€105.016	€117.474	€125.249
Extra coût par extra T21 détecté	/	/§§	€142.110	€442.346	€531.269	/§§§	€1.750.512
Coûts (incl. sélection de certains coûts liés au syndrome de Down)							
Coûts d'hospitalisation, syndrome de Down	€4.792.401	€4.823.539	€4.304.676	€4.083.964	€3.910.564	€3.911.898	€3.823.689
Coûts FIV & suivi de la grossesse	€131.128	€59.267	€60.849	€62.700	€64.460	€66.049	€67.282
Coûts totaux (à long terme)	€19.678.359	€17.997.742	€19.534.238	€21.982.464	€24.369.173	€26.791.077	€28.517.011

§§ Il s'agit de l'élément de comparaison initial, donc sans calcul du supplément de coût par cas supplémentaires de T21 diagnostiqué. §§§ En raison de la même sensibilité et une spécificité plus faible en comparaison avec la situation antérieure (basée sur les données de l'AML), ce scénario est un exemple de dominance étendue.



5. CONCLUSIONS

En Belgique, le dépistage prénatal actuel de la T21 est effectué par la combinaison d'une échographie et de la mesure de marqueurs sériques à la 12^e semaine. En comparaison avec l'étranger, ce dépistage est caractérisé par une accessibilité et une participation relativement élevées de près de 80 % et une sensibilité assez basse d'environ 72,5 %. Nous avons modélisé deux scénarios principaux d'introduction du NIPT : le NIPT comme test de dépistage primaire et le NIPT comme test de deuxième ligne pour le triage après le test actuel.

En règle générale, il est préférable d'utiliser en premier lieu en dépistage un test sensible tel que le NIPT. L'option de dépistage primaire par NIPT semble donc représenter l'approche la plus logique. En raison de son coût élevé, le NIPT a toutefois initialement été positionné comme test de triage (test contingent, test de deuxième ligne) après le dépistage actuel et avant la confirmation par test invasif. Différents volumes de tests contingents ont été modélisés en appliquant différents seuils de risque obtenus avec le dépistage actuel. C'est également sur les tests contingents que se focalisent la plupart des modèles économiques publiés du NIPT.

Dans notre modèle, le coût de détection d'un cas de trisomie 21 avec le dépistage actuel est de €86 944. Ce coût inclut les coûts supportés par l'INAMI pour le dépistage (marqueurs sériques) et les procédures invasives (y compris celles relatives à d'autres indications), l'analyse des échantillons, les hospitalisations induites, et les coûts médicaux liés aux interruptions de grossesse.

La société semble prête à accepter la situation actuelle de dépistage avec son coût moyen pour la détection d'un cas de T21. Cependant nous ne savons pas si cette acceptation prend également en compte les considérations économiques et si la société est prête à accepter un coût plus élevé ou si elle considère que nous payons déjà trop. Pour chaque scénario de NIPT modélisé, nous avons ajusté le coût du NIPT de façon à ce que le coût par cas de T21 détecté reste constant. Nous avons supposé une participation identique au dépistage pour tous les scénarios, sauf un, où la participation au dépistage par NIPT primaire est de 90 %. Pour simplifier le modèle, les grossesses gémellaires ont été exclues de tous les calculs présentés dans ce document.

5.1. Forces et limites de l'étude

Pour la plupart des variables d'entrée de ce modèle, des données locales précises étaient disponibles pour la Belgique ou la Flandre ou pouvaient être extraites de la littérature. Cela devrait permettre une prédiction très précise. Le modèle a en outre été programmé de façon indépendante par deux des auteurs et étalonné selon les contraintes associées à un nombre annuel observé d'enfants nés avec un syndrome de Down de 96 contre un nombre attendu de 219 (grossesses non gémellaires uniquement). Le nombre total de tests invasifs effectués en Belgique est également précis.

Par contre, les motifs particuliers justifiant la réalisation des tests invasifs sont moins clairs. C'est une limite de l'étude. Une autre limite est l'incertitude concernant la participation au dépistage et la poursuite du processus de dépistage dans les scénarios de NIPT, étant donné que le NIPT est plus précis que l'approche actuelle. Il a en effet été rapporté que si le risque prédit est plus élevé, la participation au test diagnostique est également plus élevée.

Les modèles et évaluations économiques basés sur d'autres configurations de soins de santé ne peuvent être extrapolés à la situation locale sans vérification. La sensibilité du dépistage par mesure échographique de la clarté nucale combinée aux marqueurs sérologiques peut par exemple être plus élevée dans certains pays étrangers qu'en Belgique. Ceci est lié à l'absence d'un système d'assurance de qualité robuste pour l'évaluation échographique de la clarté nucale dans la plupart des centres belges.



5.2. Décision éclairée

Conformément aux guides de pratique clinique, toutes les femmes enceintes, quel que soit leur âge, devraient se voir offrir, après un conseil approprié et la signature d'un consentement éclairé, la possibilité de réaliser un test de dépistage prénatal du syndrome de Down. Le conseil doit être non directif et respecter le droit de la femme d'accepter ou de refuser l'une ou l'ensemble des analyses ou options proposées à n'importe quel moment du processus. Des informations et un conseil appropriés sont tout aussi nécessaires pour le dépistage actuel que pour le dépistage basé sur le NIPT. La réalisation du dépistage actuel ou par NIPT sans consentement éclairé préalable n'est pas défendable. « En particulier, les femmes doivent conserver leur droit à être informées. Le personnel soignant doit être conscient de la situation inadéquate dans laquelle ces tests prénataux sont parfois effectués en routine, dans la mesure où les conséquences potentielles ne sont pas toujours évoquées avant le test. »³⁶ En Belgique, chaque année, environ 100 000 femmes, soit près de 80% des femmes enceintes, participent au dépistage de la T21 actuel.

Lorsqu'il est comparé au système de dépistage actuel, le NIPT se montre clairement supérieur en termes de sensibilité et de spécificité pour la détection de la T21 et d'autres formes de trisomie. Cependant, certaines autres anomalies chromosomiques pourraient ne pas être détectées si les analyses sérologiques actuelles étaient remplacées par le NIPT.³⁹ Aujourd'hui, les conséquences cliniques de l'abandon des marqueurs sériques sont peu claires, l'échographie (utilisée notamment pour déceler une clarté nucale >3,5mm) permettant déjà de mettre en évidence bon nombre de ces anomalies. Ceci revêt une importance certaine, parce que la conservation tant de l'échographie que de la sérologie en parallèle avec le NIPT entraînerait une baisse nettement moins prononcée des tests invasifs et un impact budgétaire différent des scénarios de NIPT modélisés.

5.3. Une plus grande sensibilité

La sensibilité supérieure du NIPT pour la T21 signifie que le dépistage primaire par NIPT détecterait une proportion plus élevée de T21 que le dépistage actuel, chez les femmes qui souhaitent être informées. Le dépistage actuel manque un cas de T21 sur quatre et presque tous ces cas seraient correctement détectés par un NIPT en dépistage primaire (ce qui n'est pas le cas si le NIPT est utilisé pour le triage en deuxième ligne).

Nous supposons que le nombre de femmes qui souhaitent être informées de la présence ou de l'absence d'une T21 est identique pour le scénario de dépistage actuel et tous les scénarios de NIPT, sauf un. Le dépistage primaire par NIPT permet pourtant à plus de femmes de prendre une décision éclairée en raison d'une précision de test supérieure. Nous estimons que 87,5 % des femmes présentant un risque de T21 accru après le dépistage actuel choisiront de se soumettre à un test invasif de confirmation. Nous supposons également que 87,5 % des femmes désireront obtenir une confirmation au moyen d'un test invasif après un résultat positif au NIPT. Après la confirmation, environ 95 % des femmes décideront de mettre un terme à la grossesse, tandis qu'environ 5 % des femmes choisiront de donner naissance à un enfant atteint du syndrome de Down.

Il est essentiel de fournir des informations correctes et de respecter le choix des femmes ou des couples. Dans les modèles de NIPT, nous supposons que les choix posés seront identiques à ceux réalisés après le processus de dépistage et de diagnostic actuel.

Tableau 5 – Scénarios d'introduction du NIPT

Scenario	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	T21 détectés (n)	Naissances T21 après un résultat faux neg.(n)	Tests invasifs pour T21 (n)	Fausse couches après test invasif pour T21 (n)	Coût max. NIPT si €36 944 par cas de T21 diagnostiqué (€)
Dépistage actuel, risque >1:300	72,5	95,0	170	41	5772**	58	none
Triage NIPT pour risque >1:300	72,5	95,0	169	41 +1 NIPT	1615**	16	>€460
Triage NIPT pour risque >1:600	81,0	90,9	184	28 +1 NIPT	1706**	17	>=€460
Triage NIPT pour risque >1:1700	87,3	80,2	194	19 +1 NIPT	1915**	19	€289
NIPT primaire, participation actuelle	99,3*	99,84*	215	2	793***	8	€152
NIPT primaire, participation 90%	99,3*	99,84*	240	2	848***	8	€152

*sensibilité et spécificité du NIPT après exclusion des NIPT aux "résultats non concluants".

**comprenant 1000 tests invasifs sans dépistage et 398 tests invasifs pour CN>3,5mm.

***comprenant 398 tests invasifs supplémentaires pour CN>3,5mm; et supposant que l'ensemble des 2000 femmes accepteront le dépistage actuel après un deuxième NIPT aux « résultats non concluants ».

5.4. Une plus grande spécificité

La spécificité supérieure du NIPT signifie que grâce à ce test, un nombre nettement plus petit de femmes seront erronément considérées à risque de T21 et encouragées à se soumettre à une confirmation par test invasif. Ceci signifie également qu'en cas d'utilisation du NIPT, nettement moins de femmes seraient hospitalisées en raison d'une rupture des membranes avec fuite de liquide amniotique ou victimes d'une fausse-couche induite, un effet indésirable survenant après environ 1 procédure de test invasif sur 100. Nous supposons que 1000 femmes choisissent actuellement le test invasif plutôt que le dépistage principalement parce qu'elles souhaitent obtenir un degré de certitude supérieur à celui offert par le dépistage actuel. Ces femmes opteront pour le NIPT si celui-ci est proposé à toutes les femmes enceintes. Les 398 femmes enceintes présentant une CN>3,5mm continueront d'être orientées directement vers un test invasif.

Il est important d'inclure ce nombre supplémentaire de tests invasifs de la T21 pour obtenir une évaluation plus réaliste des bénéfices et inconvénients (Tableau 5) du triage par rapport aux scénarios de dépistage primaire par NIPT. Il explique que la réduction des inconvénients est plus importante avec le dépistage primaire par NIPT qu'avec le NIPT utilisé comme triage après le dépistage actuel.



5.5. Options pour l'introduction du NIPT

L'utilisation du NIPT aux prix actuels pour le triage après un test de dépistage positif permet de réduire les coûts, mais le fait de limiter l'usage du NIPT aux 5 % de femmes positives au dépistage (seuil de risque de 1:300) pourrait être problématique. Des pressions, tant des médecins que des patientes, visant à abaisser le seuil de recommandation d'un NIPT se feront sentir, menant à une augmentation claire du volume et du budget. Un scénario plus réaliste consisterait donc à modéliser le NIPT en ne le limitant pas aux 5 % présentant le risque le plus élevé, mais en l'élargissant aux 20 % des femmes présentant un risque élevé ou modéré (> 1:1700).

À moins que l'utilisation du NIPT puisse être limitée avec succès aux 5 à 10 % de femmes qui s'avèrent positives au dépistage actuel, le coût du NIPT peut et doit être réduit. Ceci est d'autant plus vrai si le NIPT est utilisé pour le dépistage primaire. Une diminution significative du coût unitaire du NIPT est également nécessaire si le but est de maintenir le même coût de diagnostic par cas de T21 détecté, comme l'illustre le Tableau 5.

L'intégration éventuelle du NIPT au système d'assurance maladie (que ce soit pour le triage ou pour le dépistage primaire) devrait s'accompagner d'un enregistrement obligatoire du résultat du NIPT et du diagnostic final après le test invasif et de l'issue de la grossesse. Cette approche est nécessaire à la validation ultérieure du NIPT tel qu'il est mis en œuvre en Belgique en ce qui concerne les résultats non concluants, la sensibilité et la spécificité. Une transition du NIPT de triage à celui de dépistage primaire doit être programmée dès que le prix de NIPT le permettra.

Une attention devrait également être portée au maintien et à l'amélioration de la qualité des interventions existantes telles que l'aspect de conseil permettant une prise de décision éclairée, l'évaluation de la clarté nucale par échographie, les procédures de test invasif et l'accompagnement des parents d'un enfant présentant un syndrome de Down.



■ RECOMMANDATIONS^a

À l'attention du Conseil Technique Médical de l'INAMI

- Comparé au dépistage prénatal actuel de la trisomie 21, une utilisation appropriée du NIPT, que ce soit en première ou en deuxième ligne, améliore clairement le ratio bénéfice-risque. Si l'introduction de NIPT n'augmente pas le coût total par cas de trisomie 21 détecté, il est recommandé que l'INAMI couvre les coûts du NIPT.
- En termes de bénéfices et d'inconvénients, l'utilisation du NIPT en première ligne est préférée à son utilisation en deuxième ligne, malgré l'incertitude quant à l'approche qui dans la pratique réduira au maximum les conséquences négatives des procédures de test invasifs. Le coût du NIPT devrait toutefois au minimum être ramené autour de €150 afin de ne pas accroître le coût par cas de trisomie 21 détecté.
- Le NIPT employé en deuxième ligne réduit nettement le nombre de tests invasifs et leurs conséquences négatives. En fonction du prix du NIPT, on peut opter pour tester les 10 à 20% de résultats de risque les plus élevés obtenus par le dépistage de première ligne actuel, ce qui correspond à diminuer le seuil de risque à 1:600 et 1:1700, respectivement.

Afin de faciliter la collecte de données sur les performances cliniques des différents tests NIPT « fait maison » (qui seront) offerts en Belgique, le NIPT devrait être introduit en Belgique dans le cadre d'un système de financement de la recherche par l'INAMI. Cette introduction doit comprendre un enregistrement obligatoire du résultat du NIPT et du diagnostic final après le test invasif, ainsi que de l'issue de la grossesse. Le remboursement du NIPT devrait être lié à une assurance de qualité du counselling, des échographies et des tests invasifs

Aux praticiens concernés par les soins prénatals et à leurs sociétés professionnelles

- Un conseil génétique en cascade (à chaque étape) est recommandé pour permettre une prise de décision éclairée.
- Un programme de formation et d'accréditation obligatoire pour les échographistes mesurant la clarté nucale est fortement recommandé. Une homologation appropriée des instruments est également recommandée. Le remboursement devrait être limité aux tests réalisés dans le cadre de ce programme d'assurance qualité.
- Compte tenu de la diminution attendue du nombre de tests invasifs, une centralisation

^a Le KCE reste seul responsable des recommandations.



des procédures et un programme de formation et d'accréditation obligatoire pour les gynécologues réalisant le prélèvement de villosités chorales (PVC) et l'amniocentèse sont fortement recommandés. Pour le PVC, une courbe d'apprentissage de 100 à 400 tests doit être prise en compte. Le remboursement devrait être limité aux procédures réalisées dans le cadre de ce programme d'assurance qualité.

Agenda de recherche

- Des technologies similaires à celles employées pour le NIPT permettent de détecter de nombreuses autres maladies génétiques avant la naissance (celles basées sur les microdélétions, p. ex.). Les bénéfices, les inconvénients et les coûts de ces tests devraient être étudiés avant que ces derniers ne soient implémentés en routine.



■ RÉFÉRENCES

1. Benn P, Borell A, Chiu R, Cuckle H, Dugoff L, Faas B, et al. Position statement from the Aneuploidy Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. *Prenat Diagn.* 2013;33(7):622-9.
2. Wellesley D, Dolk H, Boyd PA, Greenlees R, Haeusler M, Nelen V, et al. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(5):521-6.
3. Snijders RJ, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;13(3):167-70.
4. 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):485-7.
5. Rava RP, Srinivasan A, Sehnert AJ, Bianchi DW. Circulating Fetal Cell-Free DNA Fractions Differ in Autosomal Aneuploidies and Monosomy X. *Clin Chem.* 2013.
6. Benn P, Cuckle H, Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(1):15-33.
7. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, Madankumar R, Saffer C, Das AF, et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med.* 2014;370(9):799-808.
8. GenomeWeb staff reporter. Sequenom Officials Discuss Plans for Low-Cost NIPT, January 17 [Web page].2014 [cited February 13, 2014]. Available from: <http://www.genomeweb.com/clinical-genomics/sequenom-officials-discuss-plans-low-cost-nipt>
9. Bianchi DW, Oepkes D, Ghidini A. Current controversies in prenatal diagnosis 1: should noninvasive DNA testing be the standard screening test for Down syndrome in all pregnant women? *Prenat Diagn.* 2014;34(1):6-11.
10. Cuckle H, Benn P, Pergament E. Maternal cfDNA screening for Down syndrome: a cost sensitivity analysis. *Prenatal Diagnosis.* 2013;33(7):636-42.



11. Garfield SS, Armstrong SO. Clinical and cost consequences of incorporating a novel non-invasive prenatal test into the diagnostic pathway for fetal trisomies. *Journal of Managed Care Medicine*. 2012;15(2):32-9.
12. Ohno M, Caughey A. The role of noninvasive prenatal testing as a diagnostic versus a screening tool--a cost-effectiveness analysis. *Prenatal Diagnosis*. 2013;33(7):630-5.
13. O'Leary P, Maxwell S, Murch A, Hendrie D. Prenatal screening for Down syndrome in Australia: costs and benefits of current and novel screening strategies. *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2013;53(5):425-33.
14. Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M, et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: An international clinical validation study. *Genetics in Medicine*. 2011;13(11):913-20.
15. 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. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2013;26(12):1180-5.
16. Wald NJ, Bestwick JP. Incorporating DNA sequencing into current prenatal screening practice for Down's syndrome. *PLOS ONE*. 2013;8(3):e58732.
17. Okun N, Teitelbaum M, Huang T, Dewa CS, Hoch JS. The price of performance: a cost and performance analysis of the implementation of cell-free fetal DNA testing for Down syndrome in Ontario, Canada. *Prenat Diagn*. 2014.
18. Morris JK, Alberman E, Mutton D, Jacobs P. Cytogenetic and epidemiological findings in Down syndrome: England and Wales 1989-2009. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(5):1151-7.
19. Wu J, Morris JK. Trends in maternal age distribution and the live birth prevalence of Down's syndrome in England and Wales: 1938-2010. *Eur J Hum Genet*. 2013;21(9):943-7.
20. Ammon Avalos L, Galindo C, Li DK. A systematic review to calculate background miscarriage rates using life table analysis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012;94(6):417-23.
21. Mutton D, Alberman E, Hook EB. Cytogenetic and epidemiological findings in Down syndrome, England and Wales 1989 to 1993. National Down Syndrome Cytogenetic Register and the Association of Clinical Cytogeneticists. *J Med Genet*. 1996;33(5):387-94.
22. Boyle B, Morris J, McConkey R, Garne E, Loane M, Addor M, et al. Prevalence and risk of Down syndrome in monozygotic and dizygotic multiple pregnancies in Europe: implications for prenatal screening. *BJOG*. 2014.
23. Chitayat D, Langlois S, Wilson RD. Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011;33(7):736-50.
24. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet*. 1998;352(9125):343-6.
25. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(1):45-67.
26. Axell RG, Gillett A, Pasupathy D, Chudleigh T, Brockelsby J, White PA, et al. The accuracy of nuchal translucency measurement depends on the equipment used and its calibration. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014.
27. Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Lazanakis ML, Kadir RA, Economides DL. The value of sonography in early pregnancy for the detection of fetal abnormalities in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106(9):929-36.
28. Saucedo MC, DeVigan C, Vodovar V, Lelong N, Goffinet F, Khoshnood B. Measurement of nuchal translucency and the prenatal diagnosis of Down syndrome. *Obstet Gynecol*. 2009;114(4):829-38.
29. Nicolaides KH, Chervenak FA, McCullough LB, Avgidou K, Papageorghiou A. Evidence-based obstetric ethics and informed decision-making by pregnant women about invasive diagnosis



- after first-trimester assessment of risk for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(2):322-6.
30. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet.* 1986;1(8493):1287-93.
31. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther.* 2010;27(1):1-7.
32. Richter J, Henry A, Ryan G, DeKoninck P, Lewi L, Deprest J. Amniopatch procedure after previsible iatrogenic rupture of the membranes: a two-center review. *Prenat Diagn.* 2013;33(4):391-6.
33. Harris RA, Washington AE, Nease RF, Jr., Kuppermann M. Cost utility of prenatal diagnosis and the risk-based threshold. *Lancet.* 2004;363(9405):276-82.
34. Choi H, Van Riper M, Thoyre S. Decision making following a prenatal diagnosis of Down syndrome: an integrative review. *J Midwifery Womens Health.* 2012;57(2):156-64.
35. Natoli JL, Ackerman DL, McDermott S, Edwards JG. Prenatal diagnosis of Down syndrome: a systematic review of termination rates (1995-2011). *Prenat Diagn.* 2012;32(2):142-53.
36. Verweij EJ, Oepkes D, de Boer MA. Changing attitudes towards termination of pregnancy for trisomy 21 with non-invasive prenatal trisomy testing: a population-based study in Dutch pregnant women. *Prenat Diagn.* 2013;33(4):397-9.
37. Lewis C, Hill M, Silcock C, Daley R, Chitty L. Non-invasive prenatal testing for trisomy 21: a cross-sectional survey of service users' views and likely uptake. *BJOG.* 2014.
38. Verweij EJ, Oepkes D, de Vries M, van den Akker ME, van den Akker ES, de Boer MA. Non-invasive prenatal screening for trisomy 21: what women want and are willing to pay. *Patient Educ Couns.* 2013;93(3):641-5.
39. Petersen O, Vogel I, Ekelund C, Hyett J, Tabor A. Potential diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing (NIPT); a population-based study from a country with existing first trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013.

