

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Détermination du sexe fœtal par analyse de l'ADN circulant en cas de risque génétique

Rapatriement d'une analyse réalisée hors
Québec

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation des médicaments et
des technologies à des fins de remboursement



Détermination du sexe fœtal par analyse de l'ADN circulant en cas de risque génétique

Rapatriement d'une analyse réalisée hors
Québec

Rédaction

Bertrand Allard
Léon Nshimyumukiza

Collaboration

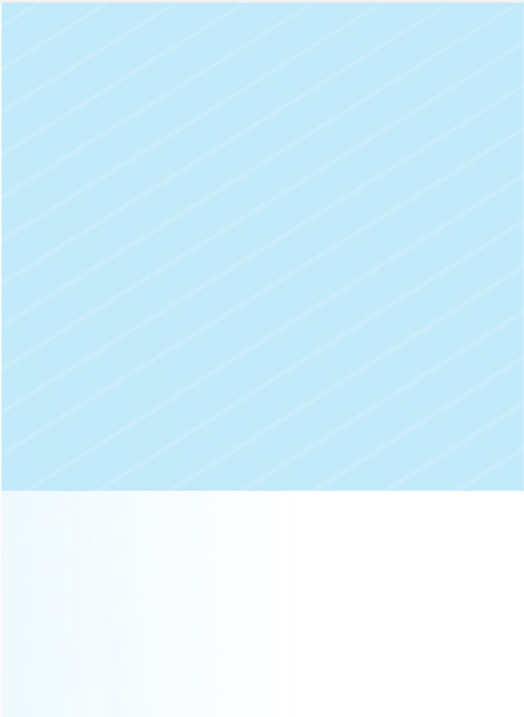
Émilie Boutet
Catherine Gravel

Coordination scientifique

Julie Nieminen

Direction

Mélanie Caron
Mélanie Martin



Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteurs principaux

Bertrand Allard, Ph. D.

Léon Nshimyumukiza, M. Sc., Ph. D.

Collaboratrices internes

Émilie Boutet, Ph. D.

Catherine Gravel, M. Sc., D.E.S.S.

Coordonnatrice scientifique

Julie Nieminen, Ph. D.

Directrice adjointe, volet innovation technologique et unité de biologie médicale et génomique

Mélanie Martin, Ph. D.

Directrice

Mélanie Caron, Pharm. D, ICD.D

Repérage de l'information scientifique

Vicky Tessier, M.S.I., M.A. litt. comp.

Soutien documentaire

Bin Chen, techn. docum.

Soutien administratif

Michaela Gazemar, DEP, AEC

Bureau – Méthodologies et éthique

Catherine Olivier, Ph. D.

Karine Sénécal, LL.B., LL.M.

Équipe de l'édition

Jean Talbot

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de

Jonathan Aubin, révision linguistique

Marie St-Amour, révision de traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2025

ISBN 978-2-555-01690-3 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2025

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images, figures ou citations peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Détermination du sexe fœtal par analyse de l'ADN circulant en cas de risque génétique. État des connaissances rédigé par Bertrand Allard et Léon Nshimyumukiza. Québec, Qc : INESSS; 2025. 27 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Consultations *ad hoc*

D^{re} Catherine Taillefer, obstétricienne-gynécologue spécialisée en médecine fœto-maternelle, département d'obstétrique-gynécologie, Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine, professeure agrégée de clinique, Bureau de l'éthique clinique, Université de Montréal

D^r Jean-François Soucy, généticien, CHU Sainte-Justine

M^{me} Karen Canales, M. Sc., CGC, conseillère en génétique agréée, division de génétique médicale, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

D^{re} Valérie Désilets, médecin généticienne et obstétricienne-gynécologue, professeure au département de pédiatrie, CHU de Sherbrooke (CHUS)

Lectrice externe

D^{re} Karen Wou, obstétricienne-gynécologue spécialisée en médecine fœto-maternelle, département d'obstétrique-gynécologie, CUSM

Déclaration d'intérêts

Pour l'ensemble des cliniciens consultés, les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS. Les conflits suivants ont été déclarés :

- M^{me} Karen Canales a été invitée à participer à un comité consultatif du Collège canadien des généticiens médicaux portant sur les lignes directrices internationales dans ce domaine.
- D^{re} Valérie Désilets est la présidente de l'association des médecins généticiens du Québec (AMGQ).
- D^{re} Karen Wou est membre du comité obstétrique et ancienne co-présidente du comité de génétique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC). Dre Karen Wou est également co-auteur des lignes directrices sur le dépistage prénatal des anomalies chromosomiques de la SOGC [Audibert *et al.*, 2024].

Les auteurs de ce rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de cet avis.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Les conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	V
SIGLES ET ACRONYMES	IX
INTRODUCTION	1
1 MALADIES GÉNÉTIQUES LIÉES AU SEXE	3
1.1 Brève description des maladies génétiques liées au sexe.....	3
1.1.1 Les maladies liées aux chromosomes sexuels	3
1.1.2 L'hyperplasie congénitale des surrénales	4
1.2 Besoin de santé	5
2 ANALYSE – DÉTERMINATION DU SEXE FŒTAL	6
2.1 Parcours de soins et de services actuel.....	6
2.2 Validité clinique.....	9
2.2.1 Principe des tests non invasifs de détermination du sexe fœtal	9
2.2.2 Méthode analytique proposée par le demandeur.....	9
2.3 Utilité clinique	12
2.3.1 Réduction du nombre de tests diagnostiques invasifs	12
2.3.2 Autres utilités du test	12
3 CONSIDÉRATIONS ORGANISATIONNELLES.....	14
3.1 Offre de service actuelle	14
3.2 Stratégie de rapatriement.....	14
3.3 Temps de réponse	15
3.4 Volumétrie.....	16
3.5 Répercussions sur les ressources et l'organisation des soins et services	16
4 CONSIDÉRATIONS SOCIOCULTURELLES.....	17
4.1 Recommandations des organisations d'intérêt	17
4.2 Contexte sociopolitique	19
4.3 Considérations éthiques et socioculturelles	19
4.3.1 Perspective des professionnels de la santé	19
4.3.2 Perspectives des familles	20
5 DIMENSION ÉCONOMIQUE.....	21
5.1 Impact budgétaire.....	21
5.2 Enjeux économiques	22
CONCLUSION	23
RÉFÉRENCES	24

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Maladies génétiques liées à l’X les plus communes	4
Tableau 2	Principaux résultats des études sélectionnées traitant de la performance des tests non invasifs de détermination du sexe fœtal	10
Tableau 3	Volumétrie et temps de réponse des envois à l’extérieur du Québec	14
Tableau 4	Recommandations ou positionnements de sociétés savantes, autorités de santé et agences réglementaires concernant l’utilisation des tests non invasifs pour la détermination du sexe fœtal	17
Tableau 5	Impact budgétaire de l’introduction au Répertoire de la détermination du sexe fœtal par analyse de l’ADN circulant par séquençage de nouvelle génération	22

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Schéma décrivant le parcours de soins et de services des femmes enceintes porteuses d’une maladie génétique liée au sexe	8
----------	--	---

RÉSUMÉ

Mise en contexte et mandat

Le mandat du Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM), dont fait partie le Centre québécois de génomique clinique (CQGC), est de répondre aux besoins du réseau de la santé et des services sociaux dans les domaines du diagnostic moléculaire et de la médecine personnalisée, notamment en ce qui concerne le diagnostic des maladies rares et de la cancérologie. À cette fin, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), en collaboration avec le RQDM, a entrepris un vaste projet de rehaussement technologique, de développement et de rapatriement d'analyses effectuées par séquençage de nouvelle génération (SNG).

À la demande du MSSS, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) réalise un état des connaissances dont l'objectif est de soulever les enjeux concernant les modalités optimales d'implantation associées au rapatriement de ces analyses, et ce, dans la perspective du système de santé québécois. Le présent rapport traite spécifiquement d'un test visant à déterminer le sexe fœtal à partir de l'ADN circulant en cas de grossesses à risque de maladie génétique liée au sexe chez le fœtus.

Maladies génétiques liées au sexe

- Les maladies génétiques liées au sexe sont des conditions rares dont le développement est influencé par le sexe de l'individu atteint. Elles sont principalement causées par des anomalies génétiques localisées sur le chromosome X, comme dans le cas de l'hémophilie, ou plus rarement par des anomalies sur des gènes autosomiques comme dans l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS).
- Les symptômes sont spécifiques à chaque condition, souvent graves et associés à une détérioration importante de la santé et de la qualité de vie des individus atteints.
- Lors de la présence d'antécédents familiaux, le diagnostic prénatal précoce de ces maladies permet d'optimiser le parcours de soins et de services et l'autonomie reproductive des futurs parents.
- Au Québec, un test prénatal non invasif conçu pour déterminer le sexe fœtal à partir de l'ADN circulant est offert aux femmes enceintes¹ porteuses de conditions génétiques sévères liées au sexe grâce à des envois à l'extérieur du Québec. Ce test permet d'identifier les fœtus à risque de développer la maladie et de guider

¹ L'INESSS reconnaît que certaines personnes vivant une grossesse peuvent présenter une identité, une expression ou une affirmation de genre différente du sexe déterminé à la naissance. Dans ce texte, les termes « femme enceinte » sont utilisés pour représenter toute personne de sexe féminin à la naissance vivant une grossesse.

les prises de décisions concernant la réalisation de tests diagnostiques invasifs, la planification de l'accouchement ou l'administration de traitements.

Analyse de détermination du sexe fœtal

Parcours de soins et de services actuel

- Lorsque le fœtus est à risque de développer une maladie génétique sévère liée au sexe, le suivi de la grossesse s'effectue dans des centres de référence spécialisés en médecine fœto-maternelle et en génétique médicale.
- Une équipe multidisciplinaire composée notamment de médecins généticiens, de conseillers en génétique, de gynécologues-obstétriciens et d'autres professionnels de la santé spécialisés assure l'accompagnement des femmes dans leurs prises de décisions.
- L'analyse du sexe fœtal est proposée lorsqu'il est anticipé que les résultats permettraient d'orienter les prises de décisions concernant la réalisation de tests diagnostiques invasifs, l'administration de traitements prénataux ou la planification de l'accouchement et des soins néonataux.

Validité clinique

- D'après la littérature repérée, la performance des tests permettant de déterminer le sexe fœtal par l'analyse de l'ADN circulant est élevée, avec des valeurs de sensibilité et de spécificité supérieures à 95 % lorsque les prélèvements sont effectués à partir de 10 semaines de grossesse.
- La méthode utilisant la réaction en chaîne par polymérase (PCR) serait plus sensible que celle par SNG, permettant une utilisation à partir de 7 semaines de grossesse pour un fœtus à risque de développer une HCS, contre 10 semaines pour le SNG.

Utilité clinique

- Selon la littérature et les cliniciens consultés, l'utilisation d'un test non invasif pour déterminer le sexe fœtal permettrait de diminuer de 40 à 50 % le nombre de tests diagnostiques invasifs réalisés chez les femmes enceintes d'un fœtus à risque de développer une maladie génétique sévère liée au sexe.
- La détermination du sexe fœtal pourrait également servir à planifier l'accouchement des fœtus masculin à risque d'hémophilie et à informer sur la nécessité d'amorcer ou de poursuivre le traitement maternel à base de stéroïdes afin de réduire la virilisation des organes génitaux externes chez les fœtus de sexe féminin qui risquent de développer une HCS.

Considérations organisationnelles

Offre de service actuelle

- L'analyse pour la détermination du sexe fœtal est actuellement réalisée en envoi à l'extérieur du Québec.
- Les contraintes logistiques associées à l'envoi des échantillons en France restreignent les disponibilités pour effectuer les prélèvements et peuvent retarder l'obtention des résultats de l'analyse.

Stratégie de rapatriement

- L'analyse permettant la détermination du sexe fœtal est déjà inscrite au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*, et la grappe Montréal – CHU Sainte-Justine est prête à la réaliser.
- Les échantillons destinés à l'analyse du sexe fœtal pourront emprunter la même trajectoire que ceux assignés au Test génomique prénatal non invasif (TGPNI), évitant ainsi la mise au point et la validation d'une nouvelle méthode.
- En attendant la validation d'une méthode d'enrichissement de la fraction fœtale qui permettrait l'utilisation du test autour de 7 semaines de grossesse, des envois à l'extérieur du Québec pourraient encore être requis en cas de fœtus à risque de développer une HCS.

Temps de réponse

- Selon les cliniciens consultés, le temps de réponse proposé par le demandeur de 7 à 10 jours ouvrables est approprié et s'arrime adéquatement avec le calendrier standard des tests diagnostiques invasifs.

Volumétrie

- Au cours des 3 prochaines années, le laboratoire demandeur anticipe environ 50 analyses par an. Les données du registre des envois hors Québec démontrent une stabilité du nombre d'analyses (entre 20 et 40 par an).

Répercussions sur les ressources et l'organisation des soins et services

- Peu d'impacts organisationnels liés au rapatriement du test de détermination du sexe fœtal sont anticipés considérant que ce dernier s'intégrera à une trajectoire déjà implantée et utilisée de routine dans le contexte du TGPNI.
- Une amélioration du temps de réponse et une atténuation des contraintes logistiques liées aux envois à l'extérieur du Québec sont anticipées à la suite du rapatriement.

Considérations socioculturelles

- Les autorités de santé, les agences réglementaires et les sociétés savantes recensées recommandent l'utilisation d'un test non invasif pour déterminer précocement le sexe fœtal lorsqu'il existe une justification médicale, comme un risque de maladie liée à l'X ou de HCS.
- Selon la perspective des familles rapportée dans la littérature, le soutien à la prise de décision, le sentiment d'être accompagné et de reprendre le contrôle sur la grossesse ou encore la réduction du stress associé à l'incertitude sont des bénéfices psychologiques liés à l'utilisation du test.

Dimension économique

- L'efficacité de la détermination du sexe fœtal par analyse de l'ADN circulant par SNG au Québec est inconnue.
- Une analyse d'impact budgétaire indique que le rapatriement du test pourrait engendrer des économies d'environ 8 700 \$ (5 800 \$ à 15 600 \$) au cours des trois premières années en évitant les coûts liés au transport des échantillons envoyés à l'extérieur du Québec.

Conclusions

Cet état des connaissances vise à soutenir le MSSS dans le processus de rapatriement d'un test visant à déterminer le sexe fœtal par séquençage de l'ADN circulant. Ce test, actuellement effectué à l'extérieur du Québec, est indiqué pour les femmes enceintes dont le fœtus est à risque de maladies génétiques héréditaires sévères liées au sexe. Dans le cadre de cet exercice, aucune préoccupation majeure n'a été relevée qui pourrait nuire au déploiement optimal de cette analyse au Québec.

SUMMARY

Fetal sex determination using circulating cell-free DNA in cases of genetic risk – Repatriation of an analysis carried out outside the province of Québec

Background and mandate

The Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM), which includes the Centre québécois de génomique clinique (CQGC), is dedicated to addressing the current and future needs of the health and social services network in molecular diagnostics and personalized medicine, with a special focus on rare diseases and cancer. To achieve this, the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), in collaboration with RQDM, has initiated a comprehensive project to upgrade technology, and to develop and repatriate analyses performed using next-generation sequencing (NGS).

At the MSSS's request, the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) is reviewing the current state of knowledge and the optimal implementation of these NGS analyses within the Quebec healthcare system. This report specifically addresses an analysis designed to determine fetal sex based on circulating cell-free DNA in cases of pregnancies at risk of sex-linked genetic diseases in the fetus.

Sex-linked genetic diseases

- Sex-linked genetic diseases are rare conditions whose development is influenced by the sex of the affected individual. They are mainly caused by genetic abnormalities located on the X chromosome, as in the case of hemophilia, or more rarely by abnormalities on autosomal genes, as seen in congenital adrenal hyperplasia (CAH).
- The symptoms are specific to each condition, often severe and associated with a significant decline in the health and quality of life of affected individuals.
- In the cases where there is a family history, early prenatal diagnosis of these diseases helps optimize the care and services pathway, as well as the reproductive autonomy of the future parents.
- In Quebec, a non-invasive prenatal test for fetal sex determination from circulating cell-free DNA is available to pregnant women² with severe sex-linked genetic conditions through out-of-province testing. This test helps identify fetuses at risk of developing the disease and guides decisions regarding invasive diagnostic testing, delivery planning, or treatment administration.

² INESSS recognizes that some people experiencing pregnancy may have a gender identity, expression, or affirmation that differs from the sex assigned at birth. In this text, the term “pregnant woman” is used to refer to any person assigned female at birth who is experiencing pregnancy.

Fetal sex determination analysis

Current care and services pathway

- When the fetus is at risk of developing a severe sex-linked genetic disease, pregnancy monitoring is carried out in referral centres specialized in fetal-maternal medicine and medical genetics.
- A multidisciplinary team comprising geneticists, genetic counselors, obstetrician-gynecologists, and other specialized healthcare professionals provides support to women in their decision-making.
- Fetal sex determination is offered when it is anticipated that the results will guide decisions regarding invasive diagnostic testing, prenatal treatments, or planning for delivery and neonatal care.

Clinical validity

- According to the literature review, the performance of fetal sex determination tests using cell-free circulating DNA is high, with sensitivity and specificity values exceeding 95% when samples are taken from 10 weeks of pregnancy onwards.
- According to the literature reviewed, polymerase chain reaction (PCR) is more sensitive than NGS, allowing it to be used starting from 7 weeks of pregnancy for a fetus at risk of developing CAH, compared to 10 weeks for NGS.

Clinical utility

- According to the literature and clinicians consulted, the use of a non-invasive test for fetal sex determination could reduce by 40 to 50% the number of invasive diagnostic tests performed on pregnant women carrying a fetus at risk of developing a severe sex-linked genetic disease.
- Fetal sex determination could also be used to plan the delivery of male fetuses at risk of hemophilia and to inform the need to initiate or continue maternal steroid treatment to reduce virilization of the external genitalia in female fetuses at risk of developing CAH.

Organizational considerations

Current service offer

- Fetal sex determination is currently performed outside the province of Quebec.
- Logistical constraints associated with sending samples to France can have an impact on sampling and may delay the reception of results.

Repatriation strategy

- The fetal sex determination analysis is already listed in the *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*, and the Montreal-CHU Sainte-Justine cluster is ready to carry it out.
- Samples intended for fetal sex determination can follow the same trajectory as those assigned to the non-invasive prenatal test (NIPT), thus avoiding the development and validation of a new method.
- Pending validation of a fetal fraction enrichment method that would allow analysis at around 7 weeks of pregnancy, samples may still need to be sent outside Quebec in cases where the fetus is at risk of developing CAH.

Response time

- According to the clinicians consulted, the proposed response time of 7 to 10 business days is appropriate and aligns well with the standard schedule for invasive diagnostic tests.

Volumetry

- Over the next three years, the requesting laboratory anticipates approximately 50 analyses per year. Data show that a stable number of analyses has been performed outside the province of Quebec (between 20 and 40 per year).

Impact on resources and the organization of care and services

- Few organizational impacts are anticipated with the repatriation of a fetal sex determination test, given that it will be integrated into a trajectory that is already established and routinely used in the context of NIPT.
- Improved response times and reduced logistical constraints related to shipments outside Quebec are anticipated following repatriation.

Sociocultural considerations

- Health authorities, regulatory agencies, and learned societies recommend the use of a non-invasive test for fetal sex determination when there is a medical justification, such as a risk of X-linked disease or CAH.
- According to the perspective of families reported in the literature, decision-making support, the feeling of being accompanied and regaining control over the pregnancy, and the reduction of stress associated with uncertainty are psychological benefits associated with the use of this test.

Economic dimension

- The efficiency of fetal sex determination by circulating DNA analysis using NGS in Quebec is unknown.
- A budget impact analysis indicates that repatriating the test could generate savings of approximately \$8,700 (\$5,800 to \$15,600) over the first three years by avoiding the costs associated with shipping samples outside Quebec.

Conclusions

This state of knowledge summary aims to support the MSSS in the process of repatriating a test for fetal sex determination using circulating cell-free DNA sequencing. This test, currently performed outside the province of Quebec, is indicated for pregnant women whose fetuses are at risk of severe sex-linked genetic diseases. As part of this exercise, no major concerns were identified that could hinder the optimal deployment of this analysis in Quebec.

SIGLES ET ACRONYMES

ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ADN	Acide désoxyribonucléique
BVC	Biopsie des villosités choriales
CCMG	Canadian College of Medical Geneticists
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHUSJ	Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine
CQGC	Centre québécois de génomique clinique
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
HCS	Hyperplasie congénitale des surrénales
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
ISPD	International Society for Prenatal Diagnosis
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
PCR	Réaction en chaîne par polymérase (de l'anglais <i>polymerase chain reaction</i>)
PQDP	Programme québécois de dépistage prénatal
RQDM	Réseau québécois de diagnostic moléculaire
SNG	Séquençage de nouvelle génération (ou NGS, de l'anglais <i>next generation sequencing</i>)
SOGC	Société des obstétriciens et gynécologues du Canada
TAAN	Test d'amplification des acides nucléiques
TGPNI	Test génomique prénatal non invasif
VP	Valeur pondérée
WGS	Séquençage du génome entier (de l'anglais <i>whole genome sequencing</i>)

INTRODUCTION

Les demandes d'autorisation visant des services de biologie médicale non disponibles au Québec concernent majoritairement des analyses génomiques effectuées par séquençage de nouvelle génération (SNG). Or, les laboratoires québécois possèdent la technologie et l'expertise pour effectuer ces analyses. Dans l'optique de réaliser des économies d'échelle et de favoriser une utilisation judicieuse de ces tests, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a entrepris, en collaboration avec le Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM), de rapatrier plusieurs analyses effectuées par séquençage de nouvelle génération (SNG). Le déploiement de ce projet entraîne indubitablement de nouvelles possibilités et des défis relativement à l'offre de service globale et impose une réflexion à cet égard.

À la demande du MSSS, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) réalise une lecture d'enjeux concernant les modalités optimales d'implantation associées au rapatriement de ces analyses, et ce, dans la perspective du système de santé québécois.

Cet état des connaissances traite d'un test visant à déterminer le sexe fœtal par analyse de l'ADN circulant à partir d'un prélèvement de sang maternel. Ce test, actuellement effectué à l'extérieur du Québec, est indiqué pour les femmes enceintes dont le fœtus est à risque de maladies génétiques liées au chromosome X ou une HCS. Il a pour but de préciser la nécessité de réaliser un diagnostic prénatal invasif en cas de fœtus à risque et, ainsi, d'éviter sa réalisation et les complications possibles associées lorsque le fœtus n'est pas à risque, en fonction de son sexe.

La démarche d'évaluation comprend une revue rapide de la documentation scientifique et de la littérature grise, une consultation des parties prenantes ainsi qu'une analyse de l'impact budgétaire. La méthodologie déployée pour réaliser cette évaluation est décrite dans l'annexe A du document *Annexes complémentaires*.

Description de la demande

Demandeur¹	Grappe Montréal – CHU Sainte-Justine
Nom de l'analyse	Détermination du sexe fœtal par l'analyse de l'ADN circulant (pour risque génétique) (SNG) (RQDM). Analyse inscrite (code 55205) au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale (ci-après nommé Répertoire).
Population cible	- Femmes enceintes dont le fœtus est à risque d'une condition génétique sévère liée au chromosome X. - Femmes enceintes dont le fœtus est à risque d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS).
Intervention proposée	- Analyse permettant de révéler la présence de séquences du chromosome Y dans l'ADN fœtal circulant par SNG. - Méthode analytique proposée : WGS à faible profondeur (<i>low-pass</i>). La méthode utilisée pour réaliser cette analyse est identique à celle employée pour le TGPNI. Toutefois, seule l'information concernant la présence ou l'absence de séquences du chromosome Y sera rapportée.
Comparateur	Analyse effectuée à l'extérieur du Québec : détection de séquences spécifiques du chromosome Y (gène <i>SRY</i>) dans l'ADN fœtal circulant par PCR.
Modalités, trajectoire de l'échantillon	L'analyse s'effectuera sur de l'ADN extrait d'un échantillon de plasma sanguin prélevé sur la femme enceinte. Le séquençage sera ensuite réalisé sur la plateforme NextSeq 5500 (Illumina ^{MC}) disponible au laboratoire de diagnostic moléculaire du CHU Sainte-Justine. L'analyse bio-informatique, l'interprétation des résultats et la production du rapport seront également effectuées par ce laboratoire.
Temps de réponse	De 7 à 10 jours ouvrables.
Valeur pondérée²	La valeur pondérée (VP) est de 301 (identique au TGPNI); elle inclut une redevance de 97,5 \$ à Illumina ^{MC} pour le brevet.
Analyses prévues annuellement	Pour les trois prochaines années, le laboratoire demandeur anticipe une demande de 50 analyses par an pour l'ensemble du Québec, y compris 25 analyses par an au sein de son établissement.

Sigles et acronymes : ADN : acide désoxyribonucléique; CHUSJ : CHU Sainte-Justine; PCR : réaction en chaîne par polymérase, de l'anglais *polymerase chain reaction*; RQDM : Réseau québécois de diagnostic moléculaire; SNG : séquençage nouvelle génération; SRY : de l'anglais *sex-determining region Y*; TGPNI : test génomique prénatal non invasif; VP : valeur pondérée.

¹ Dans le cadre des travaux du RQDM, le laboratoire demandeur porte la responsabilité de proposer au MSSS une offre de service qui permettra de rapatrier ou de développer une nouvelle analyse en SNG. Les détails cliniques, analytiques et organisationnels entourant cette nouvelle offre de service doivent être déterminés en partenariat avec les autres laboratoires du réseau initialement désignés par le MSSS pour offrir un service similaire au terme du déploiement de ladite analyse.

² La VP est la valeur associée à chacune des procédures du Répertoire qui reflètent les ressources nécessaires (humaines et matérielles) à la réalisation de la procédure.

1 MALADIES GÉNÉTIQUES LIÉES AU SEXE

1.1 Brève description des maladies génétiques liées au sexe

1.1.1 Les maladies liées aux chromosomes sexuels

Plusieurs maladies héréditaires graves se transmettent par le biais des chromosomes sexuels. Leurs modes de transmission varient en fonction de la pathologie, de la localisation du gène défectueux (chromosome X ou Y), du sexe de la descendance et du parent porteur de l'anomalie génétique [Raby *et al.*, 2023]. La plupart des maladies héréditaires liées aux chromosomes sexuels sont liées au chromosome X (liées à l'X) étant donné le nombre environ 10 fois plus élevé de gènes sur ce chromosome que sur le chromosome Y [NHGRI, 2023].

Les maladies liées à l'X se caractérisent généralement par la prédominance des manifestations cliniques chez les garçons à la suite de la transmission d'un chromosome X porteur d'un gène défectueux par la mère. Les filles, qui possèdent 2 exemplaires du chromosome X, sont généralement asymptomatiques ou plus faiblement touchées par la maladie [Basta et Pandya, 2025; Migeon, 2020]. Ainsi, les mères porteuses de conditions héréditaires liées à l'X transmettent l'anomalie génétique à 50 % de leur descendance : 50 % des garçons seront touchés par la maladie et 50 % des filles seront porteuses asymptomatiques. Bien que ce mode de transmission soit commun, il existe également des pathologies liées à l'X pour lesquelles un seul exemplaire de l'anomalie suffit à provoquer des symptômes à la fois chez les filles et les garçons, voire uniquement chez les filles en cas d'anomalie létale chez les garçons [Basta et Pandya, 2025].

Il existe plus de 500 maladies génétiques répertoriées liées à l'X, dont plus d'une centaine associée à des déficiences intellectuelles [Migeon, 2020]. Les conditions sévères liées à l'X les plus communes sont des maladies rares comme l'hémophilie de types A et B, la dystrophie musculaire de Duchenne ou le syndrome de l'X fragile [Basta et Pandya, 2025]. Les symptômes provoqués sont spécifiques à chaque condition, souvent graves et associés à une détérioration importante de la santé et de la qualité de vie des individus atteints. Selon certaines études, la prévalence cumulée des maladies liées à l'X se situerait autour de 5 cas pour 10 000 naissances vivantes [Blencowe *et al.*, 2018; Ormstad *et al.*, 2016], ce qui se traduirait par une quarantaine de nouveau-nés atteints annuellement au Québec.

Tableau 1 Maladies génétiques liées à l’X les plus communes

Pathologies	Prévalence (naissances masculines)	Symptômes
Hémophilie A	1/6 000 [†]	Trouble de la coagulation, hémorragies pouvant causer le décès.
Hémophilie B	1/30 000 [†]	
Dystrophie musculaire de Duchenne	1/3 500 à 1/5 000 [†]	Atrophie et faiblesse musculaires progressives des muscles squelettiques, lisses et cardiaques entraînant le décès vers l'âge de 20 à 30 ans.
Dystrophie musculaire de Becker	1/18 000 à 1/30 000 [†]	
Syndrome de l’X fragile	1/2 400 à 1/6 000 [†]	Déficiência intellectuelle et troubles du comportement d’une gravité variable en fonction des individus.
Adrenoleucodystrophie	1/15 000 [‡]	Maladie neurodégénérative associant une atteinte neurologique et surrénalienne.

[†] Prévalence selon la base de données Orphanet (www.orpha.net).

[‡] Selon Dépistage néonatal Ontario (<https://www.newbornscreening.on.ca/fr/resultats/resultat-de-depistage-positif/information-sur-les-maladies/adrenoleucodystrophie-liee-a-l-x-x-ald/>).

1.1.2 L’hyperplasie congénitale des surrénales

L’hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) est une maladie génétique héréditaire rare qui modifie des enzymes essentielles à la synthèse des hormones stéroïdiennes. Dans plus de 90 % des cas, elle est due à un déficit d’enzyme 21-hydroxylase causé par des variants pathogéniques sur le gène *CYP21A2* situé sur le chromosome 13. Dans cette forme dite classique de la maladie, la prévalence est d’approximativement 1 cas sur 16 000 naissances au Québec, ce qui représenterait environ 5 nouveaux cas par année [INESSS, 2024].

Bien que cette maladie n’implique pas d’anomalie sur des gènes localisés sur les chromosomes sexuels, certains symptômes sont influencés par le sexe de la personne touchée. En effet, l’excès d’androgènes lié au déficit enzymatique provoque une virilisation prénatale des organes génitaux externes chez les fœtus de sexe féminin atteints de la maladie [INESSS, 2024]. Un traitement prénatal à base de stéroïdes peut être prescrit pour empêcher ou limiter la virilisation des organes génitaux [Tardy-Guidollet *et al.*, 2014]. Les autres symptômes, résultant d’un déficit en glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes, incluent notamment une perte de sel chez les nouveau-nés, qui peut être fatale si elle n’est pas traitée rapidement. La sévérité des symptômes, y compris la virilisation des organes génitaux, varie en fonction des individus et dépend notamment de l’anomalie génétique. Plus de 279 variants pathogènes du gène *CYP21A2* ont été rapportés dans la littérature [Concolino et Costella, 2018].

1.2 Besoin de santé

Certaines maladies génétiques liées au sexe ont de graves répercussions sur la santé et la qualité de vie des personnes touchées [Raby *et al.*, 2023]. Selon les cliniciens et la littérature consultés, chez les femmes enceintes avec des antécédents familiaux, le dépistage et le diagnostic prénatal précoce de ces maladies permettent d'améliorer leur parcours de soins et de services ainsi que celui de l'enfant à naître, et leur autonomie reproductive [Lewis *et al.*, 2012a].

L'analyse pour la détermination du sexe fœtal est actuellement réalisée par envois à l'extérieur du Québec. D'après le laboratoire demandeur et les cliniciens consultés, son rapatriement permettrait de bonifier l'offre de service déjà en place, de limiter les enjeux organisationnels associés aux envois à l'international et d'améliorer l'expérience de soin des femmes enceintes y ayant recours.

2 ANALYSE – DÉTERMINATION DU SEXE FŒTAL

2.1 Parcours de soins et de services actuel

D'après les cliniciens consultés, il existe des centres de référence au Québec spécialisés en médecine fœto-maternelle et en génétique médicale. Les femmes enceintes avec des antécédents familiaux de maladies génétiques liées au sexe sont dirigées par leurs équipes de soins locales vers l'un de ces centres et suivies par des équipes spécialisées en génétique, en gynécologie et obstétrique et en pédiatrie (voir la [figure 1](#)). Selon la littérature et les cliniciens consultés, la majorité des consultations concerne des femmes enceintes porteuses d'anomalies génétiques pouvant causer des pathologies graves comme l'hémophilie, la dystrophie musculaire de Duchenne, le syndrome de l'X fragile ou plus rarement la HCS [Hill *et al.*, 2012c; Lewis *et al.*, 2012b; Hill *et al.*, 2011].

Au Québec, il n'existerait pas de standardisation ou de lignes directrices provinciales pour guider le parcours de soins et de services des femmes enceintes porteuses de conditions génétiques liées au sexe. Malgré l'absence de critères d'admissibilité précis, les cliniciens consultés conviennent que le test non invasif de détermination du sexe fœtal devrait être réservé à des conditions héréditaires qu'ils jugent associées à une forte morbidité.

Une équipe multidisciplinaire assure un accompagnement des grossesses lorsqu'il existe un risque de transmission d'une condition génétique liée au sexe. Un conseil génétique sera notamment offert afin d'informer la famille des risques de transmission et des choix relatifs au dépistage et au diagnostic de la maladie. Selon les cliniciens consultés, l'analyse du sexe fœtal est proposée lorsqu'il est anticipé que les résultats permettraient d'orienter les prises de décisions concernant la réalisation de tests diagnostiques invasifs, l'administration de traitements prénataux, la planification de l'accouchement et des soins néonataux, ou les décisions relatives à la planification familiale. La prescription du test est effectuée par un médecin généticien.

Avant d'entreprendre le test non invasif de détermination du sexe fœtal, les cliniciens et la littérature consultés préconisent de réaliser une échographie (si non déjà réalisée) pour déterminer précisément l'âge gestationnel et vérifier la présence d'une grossesse multiple [Hill *et al.*, 2012c]. Le test de détermination du sexe fœtal est généralement offert à partir de la 10^e semaine de grossesse (semaines d'aménorrhée) afin de favoriser une meilleure sensibilité [Audibert *et al.*, 2024]. En cas d'échec de l'analyse, un second prélèvement permet généralement de déterminer le sexe fœtal [Audibert *et al.*, 2024; Hill *et al.*, 2011].

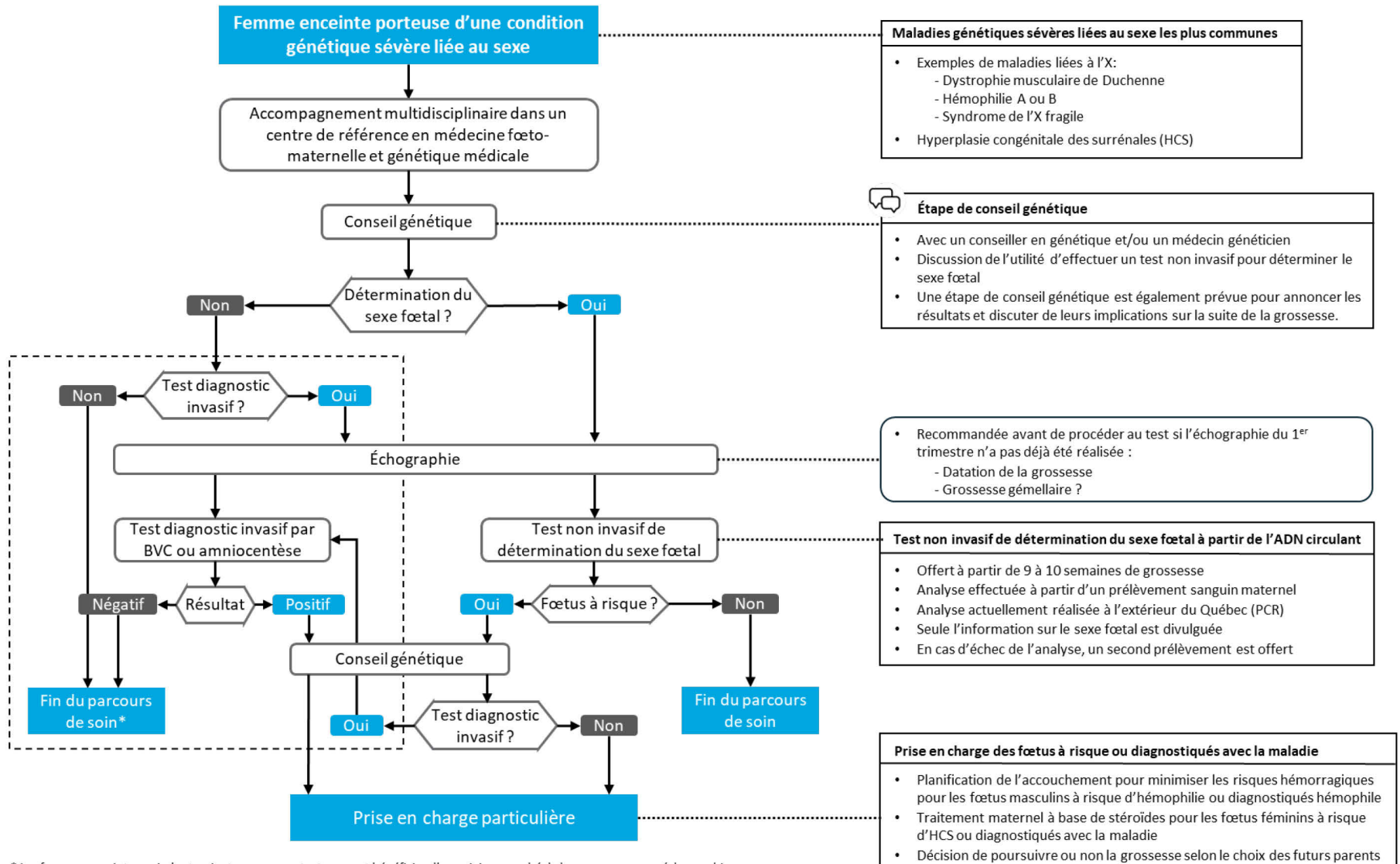
Si l'analyse indique que le fœtus n'est pas à risque de développer la maladie, il n'est pas nécessaire d'envisager un test invasif et la grossesse peut suivre son cours. Au contraire, lorsque l'analyse indique que le fœtus est à risque (en cas de sexe masculin dans la majorité des pathologies), un test diagnostique invasif par biopsie des villosités chorales (BVC), entre la 11^e et la 13^e semaine de grossesse, ou par amniocentèse à partir de la 15^e semaine, est proposé [MSSS, 2024a]. Un accompagnement est offert afin

de guider les familles dans leur décision et de les informer sur le risque d'avortement spontané lié à la BVC et à l'amniocentèse, qui se situe de 0,5 à 1 % [MSSS, 2024a].

En présence de fœtus à risque ou atteints d'une maladie, un accompagnement adapté à la condition visée pourra être offert. À titre d'exemple, cela peut impliquer la planification de l'accouchement dans un centre spécialisé pour minimiser les risques hémorragiques chez les fœtus masculins à risque d'hémophilie, ou l'administration de traitements à base de stéroïdes pour prévenir la virilisation des organes génitaux chez les fœtus féminins à risque de HCS.

De l'avis des cliniciens consultés, la détermination non invasive du sexe fœtal est, dans la grande majorité des cas, effectuée avant de procéder à la réalisation d'un test diagnostique invasif. Toutefois, dans certaines situations, les parents pourraient choisir le test diagnostique invasif d'emblée.

Figure 1 Schéma décrivant le parcours de soins et de services des femmes enceintes porteuses d'une maladie génétique liée au sexe



2.2 Validité clinique

La validité clinique d'un test diagnostique représente sa capacité à déterminer avec exactitude la présence ou l'absence d'une condition particulière. La sensibilité (capacité à détecter les vrais positifs) et la spécificité (capacité à détecter les vrais négatifs) sont les deux paramètres clés permettant d'évaluer la validité clinique d'un test diagnostique [Burke, 2014].

2.2.1 Principe des tests non invasifs de détermination du sexe fœtal

Les tests permettant la détermination non invasive du sexe fœtal s'effectuent sur de l'ADN extrait d'un échantillon de plasma sanguin maternel. Ils ont pour objectif de révéler la présence de séquences du chromosome Y dans l'ADN fœtal circulant par SNG ou l'amplification de séquences ciblées par PCR [Audibert *et al.*, 2024]. La performance de ces tests dépend notamment de la méthode analytique utilisée et de la quantité d'ADN fœtal, ou fraction fœtale, contenue dans l'échantillon. Différents facteurs maternels et fœtaux peuvent influencer la fraction fœtale, notamment l'âge gestationnel [Deng et Liu, 2022]. Une fraction fœtale de 4 % est généralement considérée comme un seuil minimal pour garantir la précision des tests non invasifs de dépistage prénataux, y compris ceux servant à déterminer le sexe fœtal. Une fraction fœtale sous ce seuil explique généralement les analyses avec des résultats non concluants [Audibert *et al.*, 2024; Deng et Liu, 2022; Gregg *et al.*, 2016]. Chez la grande majorité des femmes enceintes, la fraction fœtale dépasse 4 % après 10 semaines de grossesse [Wang *et al.*, 2013].

2.2.2 Méthode analytique proposée par le demandeur

Le demandeur propose de détecter les séquences dérivées du chromosome Y par SNG à faible profondeur sur le génome complet (*low-pass whole genome sequencing*). Cette méthode est différente de celle qui est actuellement employée dans le cadre des tests de détermination du sexe fœtal envoyés à l'extérieur du Québec. En effet, le laboratoire international où sont effectuées les analyses utilise la PCR pour détecter des séquences spécifiques du chromosome Y (gène *SRY*) dans l'ADN fœtal circulant. Par ailleurs, plusieurs pays tels que l'Angleterre³ et la France⁴ offrent des tests génomiques prénataux non invasifs par SNG qui peuvent inclure la détermination du sexe fœtal.

³ Site Web accessible à : <https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/genotes/knowledge-hub/non-invasive-prenatal-diagnosis-nipd/> (Consulté le 10 juin 2025).

⁴ Site Web accessible à : <https://www.chu-poitiers.fr/en/trisomie-21-le-depistage-prenatal-non-invasif-dpni/> (Consulté le 10 juin 2025).

2.2.3 Performance du test

La recherche bibliographique a permis de repérer 3 méta-analyses ayant évalué la performance de tests non invasifs conçus pour déterminer le sexe fœtal à partir de l'ADN circulant [Mackie *et al.*, 2017; Wright *et al.*, 2012; Devaney *et al.*, 2011]. Ces études ont été jugées de bonne qualité méthodologique selon l'outil ROBIS (voir l'annexe D du document *Annexes complémentaires*). Les tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN), notamment la PCR conventionnelle ou la PCR en temps réel (qPCR, de l'anglais *quantitative PCR*), étaient les techniques de détection utilisées dans la plupart des études incluses dans les méta-analyses. Étant donné que l'analyse proposée sera réalisée par SNG, 3 études de cohorte présentant la performance du test avec cette technique ont également été examinées [Koumbaris *et al.*, 2016; Lefkowitz *et al.*, 2016; Pan *et al.*, 2014]. L'âge gestationnel au moment du prélèvement des échantillons variait de 4 à 40 semaines en fonction des études avec une proportion importante de tests effectués au cours du premier trimestre. Les principaux résultats des études retenues sont présentés dans le [tableau 2](#).

Tableau 2 Principaux résultats des études sélectionnées traitant de la performance des tests non invasifs de détermination du sexe fœtal

Auteurs et année	Nombre d'études incluses	Nombre de tests réalisés	Âge gestationnel (semaines)	Principale méthode analytique	Sensibilité % [IC95]	Spécificité % [IC95]	Taux d'échec
Méta-analyses							
[Mackie <i>et al.</i> , 2017]	60	11 179		PCR*	98,9 [98,0-99,4]	99,6 [98,9-99,8]	
[Wright <i>et al.</i> , 2012]	26	2 244	4-12	PCR†	95,0 [92,2-97,3]	98,8 [97,0-99,7]	
	15	1 662	13-24		98,2 [95,2-99,6]	99,5 [98,2-100]	
[Devaney <i>et al.</i> , 2011]	21		7-12	PCR‡	94,8 [93,1-96,2]	98,9 [98,0-99,5]	
	4		< 7		74,5 [65,1-82,5]	99,1 [95,2-99,9]	
Études de cohortes							
[Koumbaris <i>et al.</i> , 2016]		611	> 10	SNG	100 ^{\$} [99,4-100]		3,2 %
[Lefkowitz <i>et al.</i> , 2016]		1 222	17 (8-38)	SNG	99,6 ^{\$} [98,9-99,8]		4,3 %
[Pan <i>et al.</i> , 2014]		900	12-16	SNG	99,5	99,2	

Abréviations : IC95 : intervalle de confiance à 95 %; PCR : réaction en chaîne par polymérase, de l'anglais *polymerase chain reaction*; SNG : séquençage de nouvelle génération.

* La principale méthode analytique était par PCR (PCR conventionnelle (10), PCR en émulsion (1) et PCR en temps réel (35)). Les autres méthodes étaient par SNG (5), par spectrométrie de masse (3) ou par hybridation sur plaque (1).

† Trois études ont utilisé une méthode de détection autre que la PCR (spectrométrie de masse ou hybridation sur plaque). Aucune n'a utilisé le SNG.

‡ Cinq études ont utilisé une méthode autre que de la PCR (spectrométrie de masse, hybridation sur plaque ou polymérisation activée par pyrophosphorolyse). Aucune n'a utilisé le SNG.

§ Concordance du test.

|| Médiane.

Dans l'ensemble, les résultats des 3 méta-analyses sont concordants et révèlent que le test non invasif de détermination du sexe fœtal par PCR présente une haute performance avec des valeurs de sensibilité et de spécificité supérieures à 95 %. Dans les méta-analyses de Devaney [2011] et Wright [2012], les sous-analyses indiquent que la performance du test est améliorée lorsque l'échantillon est prélevé à un âge gestationnel plus avancé. Devaney et ses collaborateurs [2011] recommandent de ne pas utiliser le test PCR avant la 7^e semaine de gestation en raison d'une sensibilité trop faible avant cette limite, alors que Wright et ses collaborateurs [2012] concluent que la performance du test est suffisante à partir de la 5^e semaine.

Seules 3 études traitant de la performance du test de détermination du sexe fœtal par SNG ont été repérées [Koumbaris *et al.*, 2016; Lefkowitz *et al.*, 2016; Pan *et al.*, 2014]. Les résultats de ces études indiquent que la performance du test demeure élevée lorsque le SNG est employé, avec des valeurs de sensibilité et de spécificité autour de 99 % et une concordance près de 100 %. La majorité des échantillons analysés dans ces trois études a été prélevée après 10 semaines de gestation. La performance de la méthode par SNG avant cette limite est donc incertaine.

Selon les données issues de la littérature et les discussions avec le demandeur, le test de détermination du sexe fœtal utilisant la méthode par SNG présente une sensibilité et une spécificité élevées lorsqu'il est utilisé à partir de 10 semaines de grossesse, ce qui représente presque tous les cas anticipés au Québec. Avant 10 semaines de grossesse, la fraction fœtale peut être trop faible et présenter une sensibilité insuffisante [Audibert *et al.*, 2024; Audibert *et al.*, 2017].

2.2.4 Taux d'échec du test

Le taux d'échec du test utilisant le SNG comme méthode de détection se situerait autour de 3 % [Koumbaris *et al.*, 2016; Lefkowitz *et al.*, 2016] et pourrait osciller de 5 à 25 % avec la PCR [Wright *et al.*, 2012; Devaney *et al.*, 2011] ([Tableau 2](#)). L'hétérogénéité dans l'âge gestationnel minimal requis pour accéder au test et dans les critères analytiques permettant d'assigner le sexe fœtal explique la variabilité du taux d'échec observé dans les études utilisant la PCR comme méthode de détection.

D'après la littérature et les cliniciens consultés, en cas d'échec de l'analyse, un second test permet d'obtenir un résultat concluant dans plus de 95 % des cas [Hill *et al.*, 2011]. Les tests non concluants résultent la plupart du temps d'une fraction fœtale trop faible causée par un prélèvement précoce, avant 10 semaines de grossesse [Audibert *et al.*, 2024]. La présence d'anomalies génétiques chez le fœtus, un indice de masse corporelle élevée chez la future mère ou une grossesse gémellaire sont des facteurs qui pourraient expliquer des échecs consécutifs de l'analyse [Deng et Liu, 2022; Mousavi *et al.*, 2022].

2.3 Utilité clinique

L'utilité clinique d'un test diagnostique fait référence à sa capacité à fournir des informations qui permettent d'améliorer les résultats de santé des patients, l'organisation des soins de santé ou encore l'efficacité d'un processus [Badrick et Bowling, 2023].

2.3.1 Réduction du nombre de tests diagnostiques invasifs

Au Royaume-Uni, un audit national a été réalisé afin d'évaluer la performance et l'utilité clinique d'un test non invasif visant à déterminer le sexe fœtal [Hill *et al.*, 2011]. À la suite de l'implantation de ce test dans la pratique clinique, seuls 41 % et 38 % des femmes portant un fœtus à risque d'une maladie liée à l'X (à l'exclusion de l'hémophilie) ou une HCS, respectivement, ont réalisé un test invasif. Ces données concordent avec celles issues d'un audit national au Royaume-Uni, qui indique que les demandes de tests diagnostiques invasifs pour les fœtus à risque de dystrophie musculaire de Duchenne ont diminué de près de 50 % à la suite de l'implantation du test non invasif de détermination du sexe fœtal [Hill *et al.*, 2011]. Dans une autre étude britannique de plus petite échelle impliquant 38 femmes enceintes porteuses de maladies liées à l'X ou de HCS, le test non invasif de détermination du sexe fœtal a permis de conclure qu'aucun test additionnel n'était nécessaire dans 52 % des cas [Lewis *et al.*, 2012a]. Selon les cliniciens consultés, ces résultats reflètent les bénéfices observés dans la pratique québécoise depuis la réalisation de ce test à l'extérieur de la province.

Pour les femmes enceintes porteuses d'hémophilie, les résultats de l'audit britannique suggèrent que l'utilité du test pour éviter la réalisation de tests diagnostiques invasifs est plus limitée étant donné que la majorité ne conçoit pas d'y avoir recours [Hill *et al.*, 2012b; 2012c; 2011]. Cependant, chez celles qui l'envisageraient, par exemple les femmes porteuses d'une forme sévère d'hémophilie, les cliniciens consultés soulignent que l'analyse non invasive du sexe fœtal est utile, car le risque d'avortement spontané lié au test diagnostique par BVC est augmenté dans le cas d'un fœtus porteur d'hémophilie.

2.3.2 Autres utilités du test

Planification de l'accouchement

D'après la littérature et les cliniciens consultés, chez les femmes enceintes porteuses d'hémophilie, le test de détermination du sexe fœtal permettrait d'aider à la planification de l'accouchement [Hill *et al.*, 2012a; Lewis *et al.*, 2012a; 2012b]. En effet, selon les cliniciens consultés, une prise en charge obstétricale particulière est recommandée en cas de fœtus de sexe masculin à risque d'hémophilie ou avec une atteinte confirmée, afin de minimiser le risque hémorragique lors de l'accouchement. Toutefois, lorsque l'objectif est de planifier l'accouchement, la détermination du sexe fœtal pourrait être effectuée plus tard dans la grossesse, notamment lors de l'échographie de routine du deuxième trimestre.

Traitement maternel avec des stéroïdes en contexte de HCS

Chez les femmes enceintes dont le fœtus est à risque de HCS, un traitement à base de corticoïdes peut être prescrit pour prévenir la virilisation des organes génitaux externes chez les fœtus féminins [Tardy-Guidollet *et al.*, 2014; New *et al.*, 2001]. Le traitement doit être amorcé avant la 7^e semaine de gestation (ou 9^e semaine d'aménorrhée) et poursuivi jusqu'à la naissance pour garantir son efficacité. Selon une étude rétrospective française sur 258 fœtus à risque de HCS [Tardy-Guidollet *et al.*, 2014], l'utilisation d'un test non invasif de détermination du sexe fœtal utilisant la qPCR aurait permis d'éviter le traitement chez 68 % des femmes portant un fœtus de sexe masculin et de l'arrêter promptement chez celles ayant amorcé le traitement de manière préventive, avant la détermination du sexe fœtal. Pour les fœtus féminins avec un diagnostic confirmé de HCS, les résultats de l'étude indiquent que ce test a permis d'amorcer le traitement en temps opportun et d'éviter la virilisation des organes génitaux dans approximativement 70 % des cas [Tardy-Guidollet *et al.*, 2014].

3 CONSIDÉRATIONS ORGANISATIONNELLES

3.1 Offre de service actuelle

Le test de détermination du sexe fœtal est actuellement effectué par envois à l'extérieur du Québec, plus précisément en France. Selon les cliniciens consultés, la réalisation de cette analyse à l'étranger ne limiterait pas son accès. Cependant, cette situation engendre des défis logistiques liés au transport des échantillons à l'international, ce qui restreint les créneaux disponibles pour effectuer les prélèvements. Par exemple, les prélèvements sont préférablement réalisés en début de semaine pour s'assurer que le laboratoire prestataire étranger peut les recevoir et les traiter dans la même semaine. Ces contraintes pourraient entraîner des délais dans l'obtention des résultats, en particulier si un second prélèvement consécutif à une analyse non concluante doit être effectué. Les envois à l'extérieur sont également associés à plus de procédures administratives selon les cliniciens consultés.

D'après les données médico-administratives sur les analyses biomédicales envoyées à l'extérieur du Québec ([Tableau 3](#)), le nombre annuel de tests de détermination du sexe fœtal effectués dans les 5 dernières années varie de 20 à 40.

Tableau 3 Volumétrie et temps de réponse des envois à l'extérieur du Québec

Nom de l'analyse	Code d'envoi à l'extérieur du Québec	2019-2020	2020-2021	2021-2022	2022-2023	2023-2024
Sexe fœtal ADN circulant (envoi HQ)*	1079	Volumétrie annuelle				
		28	40	20	31	20
		Temps moyen d'obtention des résultats, jours [min-max] [†]				
		11,4 [4-27]	24,7 [‡] [7-72]	14,9 [5-30]	16,7 [6-35]	13,2 [3-30]

* Échantillons envoyés à l'extérieur du Québec (HQ) pour analyse en laboratoire.

[†] Le temps d'obtention des résultats inclut les délais de prescription et les délais pour transmettre les résultats de l'analyse.

[‡] Donnée probablement non représentative coïncidant avec la 1^{re} année de pandémie de COVID-19.

3.2 Stratégie de rapatriement

Le test de détermination du sexe fœtal proposé par le demandeur utilise la même méthode analytique que le test génomique de dépistage prénatal non invasif (TGPNi) du Programme québécois de dépistage prénatal (PQDP), qui vise à détecter les aneuploïdies sur les chromosomes 13, 18 et 21 [MSSS, 2024b]. Les échantillons destinés à l'analyse du sexe fœtal pourront emprunter la même trajectoire que celle déterminée pour le TGPNi, évitant ainsi la mise au point et la validation d'une nouvelle méthode. De l'avis des cliniciens consultés, cette stratégie de rapatriement devrait

faciliter l'implantation du test de détermination du sexe fœtal dans le système de santé québécois. L'analyse permettant la détermination du sexe fœtal est prête à être réalisée à la grappe Montréal – CHU Sainte-Justine et est déjà inscrite au Répertoire sous le code 55205.

Des requêtes distinctes seront requises pour effectuer le TGPNI ou le test de détermination du sexe fœtal. Seules les informations spécifiques à chacun des tests seront divulguées dans les rapports d'analyse respectifs. Dans les rares cas où une femme enceinte serait admissible aux deux tests, les cliniciens consultés pensent qu'il serait envisageable d'effectuer les deux analyses sur le même échantillon. Une communication étroite entre les prescripteurs des différents tests et le laboratoire serait néanmoins nécessaire pour parvenir à combiner les deux analyses.

Le test de détermination du sexe fœtal proposé par le laboratoire demandeur ne permet pas de déterminer le sexe fœtal avec précision avant 10 semaines de grossesse, ce qui limite son utilité dans la planification du traitement des femmes porteuses de fœtus à risque de HCS. Dans le but d'offrir le test pour cette indication, le laboratoire demandeur a acquis des équipements pour enrichir la fraction fœtale et augmenter la sensibilité du test à des stades plus précoces de la grossesse. En attendant la validation de cette méthode d'enrichissement et de son impact sur la sensibilité du test, dans les rares cas de grossesse à risque de HCS où l'analyse serait requise avant la 10^e semaine, des envois à l'extérieur du Québec pourraient encore être requis.

3.3 Temps de réponse

Selon les cliniciens consultés, avec un test effectué autour de 10 semaines de grossesse, le temps de réponse proposé par le demandeur de 7 à 10 jours ouvrables à la suite de la réception des échantillons semble approprié pour la majorité des situations et des indications rencontrées dans la pratique et s'arrime adéquatement avec le calendrier standard des tests diagnostiques invasifs. Certains cliniciens soulignent toutefois qu'il pourrait être pertinent de prioriser certains cas, notamment les femmes enceintes avec un âge gestationnel plus avancé. L'échec de l'analyse et la nécessité de procéder à un nouveau prélèvement seraient les éléments principaux qui pourraient augmenter le temps de réponse.

D'après les données médico-administratives ([Tableau 3](#)), le temps moyen nécessaire pour obtenir les résultats à partir du moment de la prescription du test se situe autour de 15 jours de 2019-2020 à 2023-2024. Ce délai varie grandement en fonction de l'établissement prescripteur. Les cliniciens consultés indiquent que les délais pour l'obtention d'une référence pour une consultation dans un centre spécialisé et la capacité de ces derniers à prendre en charge les femmes enceintes sont des facteurs qui peuvent ralentir la trajectoire de soin. Le transfert des résultats du laboratoire d'analyse au médecin traitant responsable de les partager avec les partenaires du projet parental peut également engendrer des délais additionnels.

3.4 Volumétrie

Selon les estimations du demandeur, au cours des trois prochaines années, environ 50 analyses par an sont anticipées pour l'ensemble du Québec, dont 25 pour la population desservie par le laboratoire demandeur. Selon les cliniciens consultés, ces prédictions semblent réalistes. Selon eux, étant donné que les critères d'admissibilité au test resteront inchangés, son rapatriement dans la province ne devrait pas engendrer d'augmentation du nombre d'analyses. Les cliniciens consultés estiment toutefois qu'une légère augmentation du nombre d'analyses pourrait être possible à plus long terme, advenant un meilleur dépistage et donc une meilleure connaissance à l'avenir du statut de porteurs des parents pour certaines conditions génétiques liées au sexe.

3.5 Répercussions sur les ressources et l'organisation des soins et services

Selon le demandeur et les cliniciens consultés, peu d'impacts organisationnels liés au rapatriement du test de détermination du sexe fœtal sont anticipés considérant que ce dernier s'intégrera à une trajectoire déjà implantée et utilisée de routine dans le contexte du TGPNI.

En tant que centre de référence mandataire du volet TGPNI du PQDP, le laboratoire demandeur possède les ressources humaines et matérielles nécessaires pour absorber les analyses annuelles de détermination du sexe fœtal qui viendront s'ajouter aux plus de 3 000 tests déjà effectués de routine dans le cadre du TGPNI.

Une amélioration du temps de réponse et une atténuation des contraintes logistiques liées aux envois à l'extérieur du Québec sont anticipées à la suite du rapatriement.

4 CONSIDÉRATIONS SOCIOCULTURELLES

4.1 Recommandations des organisations d'intérêt

Les principales conclusions et recommandations des agences réglementaires, sociétés savantes ou autorités de santé concernant la détermination non invasive du sexe fœtal sont résumées dans le tableau 4.

La revue de la littérature a permis de repérer 8 lignes directrices internationales, européennes, américaines ou canadiennes en lien avec le diagnostic prénatal (tableau 4). Ces dernières ont été jugées de qualité méthodologique modérée à élevée selon l'outil AGREE II. Les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique se trouvent à l'annexe D du document *Annexes complémentaires*. Des énoncés de positions de l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), de l'International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD) et du Royal College of Obstetricians and Gynaecologist (RCOG) sont également présentés [Hui *et al.*, 2023; Gregg *et al.*, 2016; RCOG, 2014].

Dans l'ensemble, ces organisations recommandent l'utilisation d'un test non invasif pour déterminer précocement le sexe fœtal lorsqu'il existe une justification médicale, comme un risque de maladie liée à l'X ou de HCS. Plusieurs mentionnent qu'un accès précoce à l'information sur le sexe fœtal sans raison médicale soulève des enjeux éthiques et sociaux, notamment en lien avec le risque d'avortement sélectif en fonction du sexe pour des motifs culturels ou de planification familiale.

Tableau 4 Recommandations ou positionnements de sociétés savantes, autorités de santé et agences réglementaires concernant l'utilisation des tests non invasifs pour la détermination du sexe fœtal

Organisation (pays) Références	Résumé des positionnements et recommandations
Autorités de santé et agences réglementaires	
Norwegian Institute of Public Health – NIPH (Norvège) [Ormstad <i>et al.</i> , 2016]	À partir de la 7 ^e semaine de grossesse, un test génomique prénatal non invasif peut être utilisé pour déterminer le sexe fœtal chez les fœtus à risque de maladies récessives liées à l'X.
Swedish Council on Health Technology Assessment – SBU (Suède) [SBU, 2011]	Le recours à un test non invasif pour la détermination du sexe fœtal sur indication médicale pourrait permettre d'éviter la réalisation de tests diagnostiques invasifs et une interruption tardive de grossesse dans certains cas. La détermination du sexe fœtal dans le cadre de la planification familiale a été jugée contraire à l'éthique.
Collèges, ordres et associations professionnels	
Société des obstétriciens et gynécologues du Canada – SOGC (Canada) [Van den Hof <i>et al.</i> , 2024]	La SOGC suggère l'utilisation d'un test prénatal non invasif sur l'ADN fœtal circulant lorsque la détermination précoce du sexe fœtal est souhaitable, notamment en raison d'un risque de maladie liée à l'X ou d'hyperplasie congénitale des surrénales chez le fœtus.

Organisation (pays) Références	Résumé des positionnements et recommandations
Société des obstétriciens et gynécologues du Canada – SOGC Canadian College of Medical Geneticists – CCMG (Canada) [Audibert <i>et al.</i>, 2024; Van den Hof <i>et al.</i>, 2024; Audibert <i>et al.</i>, 2017]	Les seules indications cliniques justifiant l'utilisation d'un test génomique non invasif pour déterminer le sexe fœtal sont l'évaluation du risque de transmission d'une maladie génétique liée au chromosome X ou la détermination du risque de virilisation d'un fœtus de sexe féminin à risque d'hyperplasie congénitale des surrénales. La détermination du sexe pour des motifs de planification familiale uniquement n'est pas indiquée.
International Society for Prenatal Diagnosis – ISPD (International) [Hui <i>et al.</i>, 2023]	L'ISPD reconnaît que l'accessibilité accrue aux tests génomiques non invasifs et l'élargissement de leur utilisation dans de nombreux pays, notamment pour dépister les aneuploïdies des chromosomes sexuels, soulèvent des enjeux éthiques, en particulier lorsque l'information sur le sexe fœtal peut être divulguée sans raison médicale.
World Federation of Hemophilia – WFH (International) [Srivastava <i>et al.</i>, 2020]	Les femmes enceintes porteuses confirmées d'un variant pathologique du facteur VIII ou IX peuvent se voir proposer un test non invasif pour déterminer le sexe fœtal afin d'informer les options ultérieures de diagnostic prénatal pour un fœtus de sexe masculin. Ce test est réalisé par l'analyse de l'ADN fœtal circulant dans le plasma maternel.
Nuffield Council on Bioethics – NCB (Royaume-Uni) [NCB, 2017]	Le NCB recommande de prohiber l'utilisation du test génomique non invasif pour la détermination du sexe fœtal, y compris dans le secteur privé, sauf s'il existe un risque que le fœtus présente des signes d'une aneuploïdie chromosomique sexuelle importante ou qu'il soit atteint d'une maladie liée au sexe. Le risque que le test puisse contribuer à faciliter les interruptions de grossesse sélectives en fonction du sexe justifie une restriction de son utilisation.
American College of Medical Genetics and Genomics – ACMG (États-Unis) [Gregg <i>et al.</i>, 2016]	L'ACMG recommande que toutes les femmes enceintes soient informées de la possibilité de dépister les aneuploïdies des chromosomes sexuels avec le test génomique non invasif, mais conseille aux prestataires de dissuader les femmes de choisir cette option dans le seul but de déterminer le sexe fœtal sans motif médical.
American Society of Human Genetics et European Society of Human Genetics – ASHG et ESHG (États-Unis – Europe) [Dondorp <i>et al.</i>, 2015]	L'ASHG et l'ESHG soulignent qu'il existe des enjeux éthiques liés à la divulgation précoce du sexe fœtal lorsqu'aucune raison médicale n'est requise pour accéder à cette information. L'accès non restrictif au test et à l'information sur le sexe du fœtus pourrait favoriser l'interruption de grossesse sélective en fonction du sexe fœtal.
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG (Royaume-Uni) [RCOG, 2014]	Chez les femmes enceintes portant un fœtus à risque de maladies génétiques liées au sexe, la détermination non invasive du sexe fœtal par analyse de l'ADN circulant est une pratique établie au Royaume-Uni et approuvée par le réseau britannique de tests génétiques.

4.2 Contexte sociopolitique

Le rapatriement de l'analyse permettant la détermination non invasive du sexe fœtal est aligné avec la Politique québécoise pour les maladies rares [MSSS, 2022] et le Plan d'action québécois sur les maladies rares 2023-2027 [MSSS, 2023]. Un des objectifs de cette politique et du plan d'action est d'améliorer le dépistage et le diagnostic des maladies rares, notamment en soutenant l'implantation et le rapatriement d'analyses génomiques effectuées à l'extérieur de la province.

4.3 Considérations éthiques et socioculturelles

La revue de la littérature a permis de repérer 5 études qualitatives portant sur la perspective des professionnels de la santé ou des familles sur les analyses prénatales [Dupras *et al.*, 2022; Haidar *et al.*, 2022; Hill *et al.*, 2012c; Lewis *et al.*, 2012a; 2012b]. Ces études ont été jugées de bonne qualité méthodologique selon l'outil MMAT. Les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique se trouvent à l'annexe D du document *Annexes complémentaires*.

4.3.1 Perspective des professionnels de la santé

Une étude qualitative menée auprès de 184 professionnels de la santé canadiens a permis de recueillir leurs opinions concernant les utilisations actuelles et futures des tests non invasifs de dépistage prénataux, y compris ceux employés pour la détermination du sexe fœtal [Haidar *et al.*, 2022]. Selon la majorité des professionnels sondés, la détermination du sexe fœtal pour des raisons médicales fait déjà partie de la pratique clinique et permet d'optimiser le parcours de soins et de services de certaines femmes enceintes à risque. En revanche, la détermination précoce du sexe fœtal pour des raisons non médicales soulève des enjeux éthiques et sociaux, notamment la banalisation de l'interruption de grossesse et l'augmentation des tendances eugéniques.

Dans une autre enquête canadienne impliquant également des professionnels de la santé, des chercheurs en sciences sociales et humaines ainsi que des représentants d'associations de patients ou de communautés culturelles et religieuses, la plupart des participants ont estimé que l'utilisation d'un test non invasif de détermination du sexe fœtal sans motif médical n'était pas socialement acceptable et ne devrait pas être couverte par le système public de santé [Dupras *et al.*, 2022]. L'ensemble des participants ont toutefois souligné l'importance de promouvoir l'autonomie reproductive, mettant ainsi en évidence l'équilibre délicat entre le respect des choix individuels et les préoccupations sociétales.

Dans le réseau public de santé québécois, étant donné que l'accès au test nécessite une prescription par un médecin généticien, les cliniciens consultés jugent que la détermination précoce du sexe fœtal sans raison médicale est une dérive peu probable.

4.3.2 Perspectives des familles

Trois études qualitatives repérées documentent les bénéfices liés à l'utilisation d'un test non invasif de détermination du sexe fœtal selon la perspective des familles y ayant eu recours [Hill *et al.*, 2012c; Lewis *et al.*, 2012a; 2012b]. En plus de l'évitement de tests diagnostiques invasifs non nécessaires, la planification de l'accouchement des fœtus hémophiles et l'optimisation des décisions thérapeutiques en cas de risques de HCS, plusieurs avantages pratiques et psychologiques ont été identifiés. Par exemple, la simplicité de la procédure, sa faisabilité à des stades précoces de la grossesse, l'absence de risque pour le fœtus, l'aide à la prise de décision, le sentiment d'être accompagné et de reprendre le contrôle sur la grossesse ou encore la réduction du stress lié à l'incertitude ont été mentionnés.

5 DIMENSION ÉCONOMIQUE

Du point de vue économique, aucune étude portant sur l'efficacité de la détermination du sexe fœtal par analyse de l'ADN circulant par SNG n'a été repérée à la suite d'une revue rapide de la documentation scientifique. Par ailleurs, étant donné le mandat reçu du MSSS, aucune modélisation de l'efficacité n'a été effectuée par l'INESSS. Enfin, une analyse d'impact budgétaire et la lecture des différents enjeux qui pourraient avoir une incidence sur la portée des conclusions économiques émises sont présentées.

5.1 Impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés au rapatriement et à l'introduction de la détermination du sexe fœtal par analyse de l'ADN circulant réalisé par SNG. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois. Cette analyse présente le différentiel des coûts entre les deux scénarios suivants :

1. *Statu quo* dans lequel les envois du test hors Québec se poursuivent;
2. Test réalisé au Québec.

L'information qui a permis d'effectuer l'analyse d'impact budgétaire a été obtenue de diverses sources, y compris la consultation de cliniciens et autres professionnels impliqués dans le parcours de soins et de services des femmes porteuses de fœtus à risque de maladies génétiques liées à l'X. Les principales hypothèses émises pour les fins de l'analyse sont étayées ci-dessous :

- De 2020 à 2024, selon le registre des envois hors Québec du MSSS, une moyenne de 30 analyses ont été réalisées annuellement à un coût moyen par analyse de 288,34 \$.
- Bien que le demandeur prévoie jusqu'à 50 analyses par an, les données du registre des envois hors Québec démontrent une stabilité du nombre d'analyses (de 20 à 40 par an). Ainsi, une moyenne de 30 analyses est anticipée pour chacune des trois prochaines années, et une analyse de sensibilité variant ce nombre de 20 à 50 est réalisée.
- D'ici à ce que la méthode d'enrichissement de la fraction fœtale soit mise en place par le laboratoire demandeur, des envois à l'extérieur du Québec pourraient encore être requis. Il s'agit toutefois de cas rares de grossesse à risque de HCS, dont le nombre n'a pu être validé et qui n'ont donc pas été pris en considération.
- La valeur pondérée pour la détermination du sexe fœtal par analyse de l'ADN circulant par SNG est de 301 (code : 55205 au Répertoire).
- La valeur pondérée des coûts de transport des envois hors Québec est de 117 (code : 70006 au Répertoire). Advenant le rapatriement des analyses, la valeur pondérée prise en considération pour les coûts de transport sera celle

correspondant aux envois entre les laboratoires de deux grappes différentes, soit de 4,4 (code 70002 au Répertoire).

Tableau 5 Impact budgétaire de l'introduction au Répertoire de la détermination du sexe fœtal par analyse de l'ADN circulant par séquençage de nouvelle génération

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario <i>statu quo</i>				
Nombre d'analyses	30	30	30	90
Coût	12 010 \$	12 010 \$	12 010 \$	36 031 \$
Nouveau scénario : rapatriement des analyses				
Nombre d'analyses	30	30	30	90
Coût	9 119 \$	9 119 \$	9 119 \$	27 356 \$
Impact net*	-2 891 \$	-2 891 \$	-2 891 \$	-8 674 \$
Analyse de sensibilité†	Sur 3 ans, économies les plus faibles			-5 783 \$
	Sur 3 ans, économies les plus élevées			-15 207 \$

* L'impact net correspond à la différence entre le scénario dans lequel la détermination du sexe fœtal par analyse de l'ADN circulant par séquençage de nouvelle génération est ajoutée au Répertoire et le *statu quo* (sans l'ajout du test).

† Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer l'impact d'une variation du nombre d'analyses (20 à 50).

Ainsi, selon les hypothèses retenues, l'introduction au Répertoire d'un test permettant la détermination du sexe fœtal par analyse de l'ADN circulant par SNG pourrait générer des économies d'environ 8 700 \$, variant de près de 5 800 \$ à 15 200 \$ au cours des trois premières années.

5.2 Enjeux économiques

L'INESSS n'est pas en mesure de statuer sur l'efficience de la détermination du sexe fœtal par analyse de l'ADN circulant par SNG au Québec étant donné qu'aucune évaluation économique n'a été réalisée dans ce contexte ni dans d'autres territoires.

Pour ce qui est de l'impact budgétaire, bien que la volumétrie puisse légèrement varier d'une année à l'autre, les cliniciens consultés n'envisagent pas qu'elle puisse dépasser celle des envois hors Québec. De plus, bien que le coût de l'analyse hors Québec soit inférieur à celle qui va être réalisée au Québec, son rapatriement entraînera une diminution des coûts en raison des coûts élevés de transport des échantillons envoyés hors Québec. Enfin, advenant que quelques envois hors Québec demeurent nécessaires, notamment pour la HCS, en attendant la validation d'une méthode d'enrichissement de la fraction fœtale, les économies envisagées pourraient être légèrement inférieures.

CONCLUSION

Cet état des connaissances vise à soutenir le MSSS dans le processus de rapatriement d'un test visant à déterminer le sexe fœtal par analyse de l'ADN circulant à partir d'un prélèvement de sang maternel. Ce test, actuellement effectué à l'extérieur du Québec, est indiqué pour les femmes enceintes dont le fœtus est à risque de maladies génétiques héréditaires sévères liées au sexe. Dans le cadre de cet exercice, aucune préoccupation majeure n'a été décelée qui pourrait nuire au déploiement optimal de cette analyse au Québec.

RÉFÉRENCES

- Audibert F, De Bie I, Johnson JA, Okun N, Wilson RD, Armour C, et al. No. 348-Joint SOGC-CCMG Guideline: Update on Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy, Fetal Anomalies, and Adverse Pregnancy Outcomes. *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39(9):805-17.
- Audibert F, Wou K, Okun N, De Bie I, Wilson RD. Guideline No. 456: Prenatal Screening for Fetal Chromosomal Anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2024;46(11):102694.
- Badrick T et Bowling F. Clinical utility - Information about the usefulness of tests. *Clin Biochem* 2023;121-122:110656.
- Basta M et Pandya AM. Genetics, X-Linked Inheritance. Dans : StatPearls. Treasure Island (FL) : 2025. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32491315>.
- Blencowe H, Moorthie S, Petrou M, Hamamy H, Povey S, Bittles A, et al. Rare single gene disorders: estimating baseline prevalence and outcomes worldwide. *J Community Genet* 2018;9(4):397-406.
- Burke W. Genetic tests: clinical validity and clinical utility. *Curr Protoc Hum Genet* 2014;81:9 15 1-9 8.
- Concolino P et Costella A. Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) due to 21-Hydroxylase Deficiency: A Comprehensive Focus on 233 Pathogenic Variants of CYP21A2 Gene. *Mol Diagn Ther* 2018;22(3):261-80.
- Deng C et Liu S. Factors Affecting the Fetal Fraction in Noninvasive Prenatal Screening: A Review. *Front Pediatr* 2022;10:812781.
- Devaney SA, Palomaki GE, Scott JA, Bianchi DW. Noninvasive fetal sex determination using cell-free fetal DNA: a systematic review and meta-analysis. *Jama* 2011;306(6):627-36.
- Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, Borry P, et al. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet* 2015;23(11):1592.
- Dupras C, Birko S, Affdal AO, Haidar H, Lemoine ME, Ravitsky V. Governing the futures of non-invasive prenatal testing: An exploration of social acceptability using the Delphi method. *Soc Sci Med* 2022;304:112930.
- Gregg AR, Skotko BG, Benkendorf JL, Monaghan KG, Bajaj K, Best RG, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2016;18(10):1056-65.
- Haidar H, Birko S, Laberge AM, Le Clerc-Blain J, Ravitsky V. Views of Canadian healthcare professionals on the future uses of non-invasive prenatal testing: a mixed method study. *Eur J Hum Genet* 2022;30(11):1269-75.

- Hill M, Compton C, Lewis C, Skirton H, Chitty LS. Determination of foetal sex in pregnancies at risk of haemophilia: A qualitative study exploring the clinical practices and attitudes of health professionals in the United Kingdom. *Haemophilia* 2012a;18(4):575-83.
- Hill M, Compton C, Lewis C, Skirton H, Chitty LS. Determination of foetal sex in pregnancies at risk of haemophilia: a qualitative study exploring the clinical practices and attitudes of health professionals in the United Kingdom. *Haemophilia* 2012b;18(4):575-83.
- Hill M, Finning K, Martin P, Hogg J, Meaney C, Norbury G, et al. Non-invasive prenatal determination of fetal sex: translating research into clinical practice. *Clin Genet* 2011;80(1):68-75.
- Hill M, Lewis C, Jenkins L, Allen S, Elles RG, Chitty LS. Implementing noninvasive prenatal fetal sex determination using cell-free fetal DNA in the United Kingdom. *Expert Opin Biol Ther* 2012c;12 Suppl 1:S119-26.
- Hui L, Ellis K, Mayen D, Pertile MD, Reimers R, Sun L, et al. Position statement from the International Society for Prenatal Diagnosis on the use of non-invasive prenatal testing for the detection of fetal chromosomal conditions in singleton pregnancies. *Prenat Diagn* 2023;43(7):814-28.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Pertinence de l'ajout du dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin [site Web]. Québec, Qc : INESSS; 2024. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/pertinence-de-lajout-du-depistage-neonatal-de-lhyperplasie-congenitale-des-surrenales-au-programme-quebecois-de-depistage-neonatal-sanguin.html> (consulté le 2025-05-08).
- Koumbaris G, Kypri E, Tsangaras K, Achilleos A, Mina P, Neofytou M, et al. Cell-Free DNA Analysis of Targeted Genomic Regions in Maternal Plasma for Non-Invasive Prenatal Testing of Trisomy 21, Trisomy 18, Trisomy 13, and Fetal Sex. *Clin Chem* 2016;62(6):848-55.
- Lefkowitz RB, Tynan JA, Liu T, Wu Y, Mazloom AR, Almasri E, et al. Clinical validation of a noninvasive prenatal test for genomewide detection of fetal copy number variants. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(2):227.e1-.e16.
- Lewis C, Hill M, Skirton H, Chitty LS. Fetal sex determination using cell-free fetal DNA: service users' experiences of and preferences for service delivery. *Prenat Diagn* 2012a;32(8):735-41.
- Lewis C, Hill M, Skirton H, Chitty LS. Non-invasive prenatal diagnosis for fetal sex determination: benefits and disadvantages from the service users' perspective. *Eur J Hum Genet* 2012b;20(11):1127-33.
- Mackie FL, Hemming K, Allen S, Morris RK, Kilby MD. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *Bjog* 2017;124(1):32-46.

- Migeon BR. X-linked diseases: susceptible females. *Genet Med* 2020;22(7):1156-74.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Politique québécoise pour les maladies rares [site Web]. Québec, Qc : MSSS; 2022. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-003397/> (consulté le 2025-05-09).
- Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS). Plan d'action québécois sur les maladies rares 2023-2027 [site Web]. Québec, Qc : MSSS; 2023. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-003573/?&date=DESC> (consulté le 2025-05-09).
- Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS). Programme québécois de dépistage prénatal (PQDP) - Test diagnostique [site Web]. Québec, Qc : MSSS; 2024a. Disponible à : <https://msss.gouv.qc.ca/professionnels/perinatalite/programme-quebecois-de-depistage-prenatal/test-diagnostique/> (consulté le 2025-08-05).
- Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS). Programme québécois de dépistage prénatal (PQDP) - Test génomique prénatal non invasif [site Web]. Québec, Qc : MSSS; 2024b. Disponible à : <https://msss.gouv.qc.ca/professionnels/perinatalite/programme-quebecois-de-depistage-prenatal/test-genomique-prenatal-non-invasif/> (consulté le 2025-08-05).
- Mousavi S, Shokri Z, Bastani P, Ghajazadeh M, Riahifar S, Nateghian H. Factors affecting low fetal fraction in fetal screening with cell-free DNA in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022;22(1):918.
- National Human Genome Research Institute (NHGRI). Y Chromosome Infographic [site Web]. Bethesda, MD : NHGRI; 2023. Disponible à : <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Y-Chromosome-facts> (consulté le 2025-05-08).
- New MI, Carlson A, Obeid J, Marshall I, Cabrera MS, Goseco A, et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(12):5651-7.
- Nuffield Council on Bioethics (NCB). Non-invasive prenatal testing: ethical issues [site Web]. London, UK : NCB; 2017. Disponible à : <https://www.nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/NIPT-ethical-issues-full-report.pdf> (consulté le 2025-05-09).
- Ormstad SS, Stoinska-Schneider A, Solberg B, Fure B, Juvet LK. Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH) 2016;NIPH Systematic Reviews:Executive Summaries.
- Pan X, Zhang C, Li X, Chen S, Ge H, Zhang Y, et al. Non-invasive fetal sex determination by maternal plasma sequencing and application in X-linked disorder counseling. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(18):1829-33.

- Raby BA, Slavotinek A, Tirnauer SJ. Inheritance patterns of monogenic disorders (Mendelian and non-Mendelian). UptoDate 2023;
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Non-invasive Prenatal Testing for Chromosomal Abnormality using Maternal Plasma DNA [site Web]. London, UK : RCOG; 2014. Disponible à : https://www.rcog.org.uk/media/gecpbqau/sip_15_04032014.pdf (consulté le 2025-05-09).
- Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia 2020;26 Suppl 6:1-158.
- Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU). Dans : Analysis of Fetal DNA in Maternal Blood: Non-Invasive Fetal Diagnostic Tests for Blood Group and Sex Determination. Stockholm, Sweden : SBU; 2011. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26153599>.
- Tardy-Guidollet V, Menassa R, Costa JM, David M, Bouvattier-Morel C, Baumann C, et al. New management strategy of pregnancies at risk of congenital adrenal hyperplasia using fetal sex determination in maternal serum: French cohort of 258 cases (2002-2011). J Clin Endocrinol Metab 2014;99(4):1180-8.
- Van den Hof MC, Jain V, Nevo O. Clinical Consensus No. 455: Fetal Sex Determination and Disclosure. J Obstet Gynaecol Can 2024;46(11):102675.
- Wang E, Batey A, Struble C, Musci T, Song K, Oliphant A. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. Prenat Diagn 2013;33(7):662-6.
- Wright CF, Wei Y, Higgins JP, Sagoo GS. Non-invasive prenatal diagnostic test accuracy for fetal sex using cell-free DNA a review and meta-analysis. BMC Res Notes 2012;5:476.

**Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux**

Québec



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

