

# 1

# Diagnostic prénatal 2006

## Synthèse

### ■ Quelques chiffres clés et leur contexte

Les activités de diagnostic prénatal s'entendent des « pratiques médicales ayant pour but de détecter in utero chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité » (Article L 2131-1 du code de la santé publique).

Sur le plan biologique, le diagnostic prénatal (DPN) se rapporte à des prélèvements soit sur le fœtus ou ses annexes (liquide amniotique, villosité choriale, sang fœtal) soit sur le sang de la mère. Ces prélèvements permettent d'obtenir un diagnostic ou une probabilité d'atteinte de ce fœtus.

Les techniques d'analyse employées sont la cytogénétique pour l'étude du nombre et de la forme des chromosomes, la génétique moléculaire pour les études de l'ADN fœtal et toutes les autres disciplines biologiques (hématologie, immunologie, maladies infectieuses, biochimie fœtale) qui mettent en évidence une pathologie fœtale délétère.

Le nombre de laboratoires autorisés est très hétérogène entre les activités et varie de 2 pour l'hématologie à 74 pour la cytogénétique et les marqueurs sériques.

Tableau DPN 1. Résumé de l'activité 2006

Techniques d'analyse	Nombre de laboratoires autorisés	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de diagnostics positifs
Cytogénétique	74	92 594	3 845
Génétique moléculaire	47	2 591	339
Biologie infectieuse	47		
• Parasitologie	47	1495	95
• Virologie	46	4 202	142
Hématologie	2	3	1
Immunologie	3	5	3
Biochimie fœtale	33		
• Maladies héréditaires	8	239	33
• Hormonologie	3	91	46
• Défaut de fermeture du tube neural	24	13 037	260
Marqueurs sériques*	74	655 732	494

\* Calcul de risque du dépistage : il s'agit du nombre de femmes testées et du nombre d'anomalies déséquilibrées dépistées

### ■ Exhaustivité et qualité des données

Les activités de diagnostic prénatal font l'objet d'un suivi d'activité annuel sur un modèle de dossier qui doit être fixé par arrêté du ministre chargé de la santé. Au vu des difficultés rencontrées l'année passée dans la compréhension de certains items qui avaient entraîné une certaine hétérogénéité des réponses, certaines parties de ces bilans d'activité ont été restructurées et certaines questions reformulées. Par conséquent, la comparaison avec les données antérieures doit rester prudente.

Tous les centres de diagnostic prénatal ont transmis leur bilan d'activité pour l'année 2006, atteignant ainsi un

taux d'exhaustivité de 100 %. Malgré cette excellente exhaustivité, la qualité des données est hétérogène selon les activités. C'est pourquoi les données font chaque année l'objet d'un contrôle de qualité systématique auprès des centres, visant à améliorer à la fois l'exhaustivité et la cohérence des données.

La base de données a été figée le 28 avril 2008, intégrant les corrections transmises à cette date. En l'absence de réponse des centres, certaines données sont encore manquantes ou incohérentes. Toutefois, le taux de réponse atteint à cette date était très bon.



Les commentaires tiennent compte de l'ensemble des données et notamment de celles figurant sur le site internet de l'Agence.

## ■ Activité de cytogénétique

Parmi les 92 000 prélèvements réalisés en 2006, 4 690 anomalies de la formule chromosomique ont été identifiées : 845 étaient en faveur d'une anomalie équilibrée et 3 845 avec un déséquilibre dont 641 portant sur les gonosomes.

Dans les anomalies déséquilibrées, 1 838 étaient une trisomie 21, soit près d'un diagnostic positif déséquilibré sur deux, et 1 543 ont fait l'objet d'une demande d'interruption volontaire de grossesse pour motif médical (IMG) par la femme, soit 84 %. Pour cette même pathologie, il y a eu autant d'enfants nés vivants que de pertes fœtales (2 %).

Globalement, le taux de demande d'IMG pour les autres trisomies autosomiques est équivalent (environ 84 %). En

revanche, cette demande ne concerne plus que 58 % des situations dans lesquelles une monosomie X est constatée sans qu'il soit possible de savoir s'il y a une malformation associée avec le diagnostic.

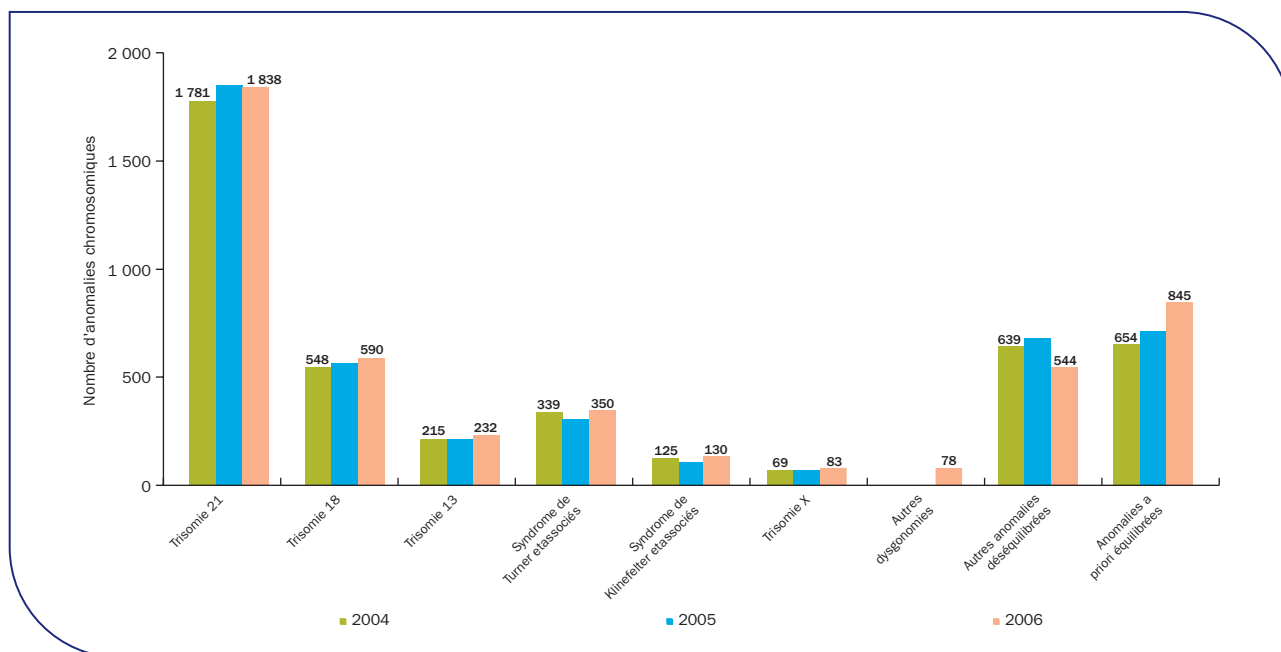
Dans les cas de diagnostic de 47,XXY ou de 47,XXX, la grossesse a abouti à la naissance d'un enfant né vivant dans 66 % des cas en moyenne.

**Tableau DPN 2. Etablissement du caryotype selon le temps du prélèvement en 2006**

	Nombre*	%
Premier prélèvement	88 753	96,8
Deuxième prélèvement (ou plus)		
– Pour échec du 1 <sup>er</sup> prélèvement	508	0,6
– Pour confirmation diagnostique	2 405	2,6
<b>Total</b>	<b>91 666</b>	

\* En 2006, tous les centres n'ont déclaré de façon exhaustive ni les modes de prélèvement, ni les tissus utilisés pour l'analyse. La différence est cependant de l'ordre de 1 %.

**Figure DPN 1. Distribution des anomalies chromosomiques identifiées de 2004 à 2006**



## ■ Activité de génétique moléculaire

Tout d'abord, il faut noter que les données 2006 ne sont pas comparables à celles de 2005 en génétique moléculaire. En effet, les données n'avaient pas été analysées sur la totalité des centres en 2005 car 14 centres avaient des données de qualité insuffisante pour permettre une analyse rigoureuse.

Comme cela a été indiqué dans le précédent rapport annuel d'activité de l'Agence de la biomédecine, l'analyse de l'activité de la mucoviscidose nécessite une distinction entre les diagnostics prénatals réalisés sur antécédent familial (avec un risque théorique d'atteinte fœtale de

25 %) et ceux réalisés sur signes d'appels échographiques en l'absence d'antécédent familial. Les premiers étant souvent réalisés à la fin du premier trimestre de grossesse alors que les seconds le sont aux deuxième et troisième trimestres. Les diagnostics prénatals sur signes d'appels échographiques représentent 66 % des demandes de diagnostic prénatal de mucoviscidose. Lorsque ce diagnostic prénatal se fait dans le contexte d'antécédent familial, 22,8 % des fœtus sont atteints de la pathologie. Cette valeur est parfaitement conforme au mode de transmission autosomique récessif de la mucoviscidose et

Tableau DPN 3. Description de l'activité de génétique moléculaire par pathologie en 2006

Diagnostics réalisés	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus atteints*	% de fœtus atteints/ fœtus étudiés	Nombre d'IMG réalisées**	% d'IMG réalisées/ fœtus atteints
<b>Autosomique récessif</b>					
Mucoviscidose	649	65	10	53	81,5
• Mucoviscidose sur signe d'appel échographique	430	15	3,5	9	60,0
• Mucoviscidose sur antécédent familial	219	50	22,8	44	88,0
Syndrome drépanocytaire majeur	231	69	29,9	41	59,4
Amyotrophie spinale	143	27	18,9	26	96,3
Polykystose rénale autosomique récessive	29	8	27,6	8	100
Béta-Thalassémie	21	3	14,3	1	33,3
<b>Lié à l'X</b>					
Syndrome de l'X-fragile	102	29	28,4	23	79,3
Dystrophie musculaire de Duchenne et Becker	69	28	40,8	28	100
Hémophilie	27	12	44,4	6	50,0
<b>Autosomique dominant</b>					
Dystrophie myotonique de Steinert	127	38	29,9	29	76,3
• Dystrophie myotonique de Steinert sur antécédent familial	71	35	49,3	27	77,1
• Dystrophie myotonique de Steinert sur signe d'appel échographique	56	3	5,4	2	66,7
Achondroplasie	189	28	14,8	17	60,7
• Achondroplasie sur signe d'appel échographique	179	20	11,2	11	55,0
• Achondroplasie sur antécédent familial	10	8	80	6	75,0
Sclérose tubéreuse de Bourneville	27	16	59,3	16	100
Maladie de Huntington	26	12	46,2	12	100
Neurofibromatose de Type 1	18	7	38,9	7	100
Charcot-Marie-Tooth	12	6	50	6	100
<b>Autres</b>					
Disomies uniparentales	326	5	1,5	3	60,0
Syndrome de Prader-Willi/Angelman	58	2	3,4	1	50,0
• Syndrome de Prader-Willi/Angelman sur signe d'appel échographique	47	1	2,1	0	/
• Syndrome de Prader-Willi/Angelman sur antécédent familial	11	1	9,1	1	100
Autres affections***	564	ND	/	ND	/
<b>Total</b>	<b>2 618</b>	<b>355</b>	<b>13,6</b>	<b>277</b>	<b>78,0</b>

\* 1,7 % des données sont manquantes

\*\* 5 % des données sont manquantes

\*\*\* Le nombre de fœtus atteints et le nombre d'IMG ne sont pas communicables car il y a entre 17 et 28 % de données manquantes

ND : non disponible

pourrait être considérée comme un indicateur de la bonne qualité du recueil des données. De manière comparable, la dystrophie myotonique de Steinert, maladie autosomique dominante, voit un nombre de fœtus atteints dans un contexte d'antécédent familial proche de 50 %.

En revanche, le taux de fœtus atteints d'achondroplasie dans le cadre de DPN sur antécédent, soit 80 %, est bien

supérieur à la valeur de 50 % attendue. Cette différence est très probablement liée à un biais dû à l'association de signes d'appels échographiques aux antécédents familiaux lors du diagnostic prénatal.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que dans le cas de la maladie de Huntington, maladie autosomique dominante étudiée uniquement dans le cadre d'antécédents



familiaux, le taux de fœtus atteints est aux alentours de 50 %, ce qui là encore correspond à son mode de transmission.

Ainsi, pour un certain nombre de pathologies, le rapport annuel d'activité de 2006 permet de savoir si le diagnostic prénatal a été prescrit dans un contexte de signes d'appels échographiques ou sur antécédent familial. Même si elle est variable d'une maladie à une autre, la part d'indication sur signe d'appel échographique est particulièrement importante. Il serait intéressant d'élargir pour le prochain rapport annuel d'activité cette information à l'ensemble des pathologies familiales qui peuvent bénéficier d'un diagnostic échographique.

La proportion importante de fœtus atteints (proche de un sur deux) par rapport au nombre de fœtus étudiés pour des maladies liées au chromosome X (dystrophie musculaire de Duchenne et Becker et hémophilies) s'explique par le fait que les diagnostics sont essentiellement réalisés chez les fœtus dont le sexe masculin a été préalablement déterminé par analyse dans le sang maternel. Cette pratique a ainsi permis de réduire substantiellement le nombre de prélèvements fœtaux réalisés pour ces indications.

En revanche, ce taux est significativement plus faible lors du diagnostic prénatal pour le syndrome de l'X fragile. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que dans un certain nombre de cas les fœtus de sexe féminin ont fait également l'objet du diagnostic prénatal.

Il est important de noter que sous l'étiquette « autres affections » sont regroupées plus de 170 pathologies différentes, et que les 16 pathologies (soit 8,5 %) détaillées dans le tableau représentent à elles seules 82,2 % des diagnostics prénatals effectués par analyse de génétique moléculaire en 2006.

Par ailleurs, la recherche d'anomalies chromosomiques par les techniques de PCR quantitative ou de microsatellites n'a pas été considérée comme analyse de génétique moléculaire. Avec 1 878 diagnostics prénatals en 2006, cette nouvelle forme d'analyse semble être de plus en plus employée. Les conditions de son application et du rendu de résultat méritent d'être précisés dans les prochains rapports d'activités.

En 2006, les analyses effectuées sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel ont porté sur la détermination du sexe fœtal et du rhésus fœtal.

Si le nombre de déterminations du sexe fœtal reste sensiblement le même (autour de 470) entre 2005 et 2006, celui du rhésus fœtal a lui augmenté de manière très significative passant de 384 déterminations en 2005 à 799 en 2006. Il est intéressant de noter qu'en 2006, sur l'ensemble des 1 198 déterminations du rhésus fœtal, deux tiers ont été réalisées par analyse de l'ADN circulant dans le sang maternel.

## ■ Activité de biologie infectieuse

La recherche d'une toxoplasmose fœtale a été réalisée sur près de 1 500 fœtus ; 95 ont présenté des signes biologiques de maladie, soit 6,4 %. La surveillance écho-

graphique a montré des signes d'atteinte viscérale pour 10 d'entre eux, ce qui a provoqué dans ces cas là une proposition d'interruption volontaire de grossesse pour motif médical (IMG).

Le bilan permet également de constater la décroissance continue des cas de rubéole congénitale. Il est intéressant de rapprocher ce fait des objectifs d'éradication de la maladie et de la politique vaccinale suivie par l'Institut de veille sanitaire (InVS).

Dans le cadre des recherches virologiques, le recueil des données réalisé actuellement ne permet pas de distinguer les recherches programmées pour un virus donné après constat d'une atteinte maternelle des recherches réalisées après apparition d'un signe d'appel fœtal.

Une modification du dossier de recueil des données est à prévoir pour évaluer cette nouvelle pratique.

## ■ Activité d'hématologie et d'immunologie

Les études prénatales en matière d'hématologie et d'immunologie sont d'indications restreintes (moins de 10 fœtus annuellement) et sont regroupées dans les deux seuls établissements autorisés.

## ■ Activité de biochimie fœtale

La recherche biochimique des maladies congénitales du métabolisme est très sensible aux évolutions technologiques de ces recherches. Les variations constatées s'expliquent sans doute par des modifications dans les moyens mis en œuvre pour le diagnostic, notamment au bénéfice de la génétique moléculaire. Il sera important de partager ces sentiments avec les professionnels qui travaillent dans ce domaine.

Cette remarque est également valable en hormonologie fœtale ; le diagnostic en génétique moléculaire étant sans doute considéré comme plus efficace qu'un diagnostic hormonologique.

En matière de dépistage des défauts de fermeture du tube neural (spina bifida et anencéphalie), le nombre de dosages systématiques d'alpha fœtoprotéine dans le liquide amniotique augmente régulièrement sans que l'apport de ce dépistage par rapport aux autres moyens et notamment l'échographie puisse être réellement évalué. Par ailleurs, on constate le glissement des indications provoquées par des taux d'alpha fœtoprotéine sériques maternels supérieurs à 2,5 MoM vers les dosages systématiques.

Enfin, le dosage des cholinestérases dans le liquide amniotique confirme un diagnostic évoqué par l'échographie dans 62 % des cas. En revanche, pour le dosage systématique on enregistre un très faible taux de fœtus atteints parmi les fœtus étudiés (0,3 %). Les résultats concernant les dosages systématiques devront faire l'objet d'une analyse plus poussée pour confirmer ou infirmer ce type de pratique.

## ■ Activité de biochimie sur marqueurs sériques dans le sang maternel

La prise en charge du risque de trisomie 21 par le dosage de marqueurs sériques maternels reste une indication importante de caryotype fœtal (35 000 soit 38 % des indications).

Près de 630 000 femmes de moins de 38 ans se sont soumises à ces tests. Plus de 43 500 d'entre elles ont présenté un risque supérieur à 1/250, soit près de 7 % des femmes testées. Ces chiffres sont similaires d'une année sur l'autre et montrent une grande stabilité de l'acceptabilité et de la réalisation de ce type de protocole. En moyenne, l'analyse des marqueurs sériques permet de découvrir une anomalie déséquilibrée chez 1,2 % des femmes à risque. Parmi ces anomalies déséquilibrées, une trisomie 21 est diagnostiquée dans 70 % des cas.

Les marqueurs utilisés sont identiques d'une année sur l'autre. On note que 38 % des femmes testées l'ont été par un test avec trois marqueurs (triple test avec marqueur œstriol) au lieu de deux recommandés par la réglementation.

On observe que parmi les femmes qui ont été soumises aux marqueurs sériques, 81 % des trisomies 21 ont été dépistées. Ce taux est très lié à l'âge de la femme, confirmant ainsi le poids dans le calcul de risque. Si les femmes ont moins de 35 ans, le taux de dépistage par les marqueurs sériques passe à 70 % alors qu'il est proche de 90 % entre 35 et 37 ans et supérieur à 90 % au-delà de 38 ans.

Enfin, les autres anomalies déséquilibrées sont moins souvent détectées par marqueurs sériques que la trisomie 21 (70 % versus 81 %) indiquant que ce dépistage est plus efficace pour la trisomie 21.

**Tableau DPN 4. Nombre de femmes testées par les marqueurs sériques et à risque au seuil de 1/250 en 2006**

Age	Nombre de femmes testées	Nombre de femmes à risque	% de femmes à risque / femmes testées	Nombre de Trisomie 21	% de trisomie 21 / femmes à risque théorique	Nombre d'autres anomalies déséquilibrées	% d'autres anomalies déséquilibrées / femmes à risque
≤ 34 ans	554 095	29 549	5,3	206	0,7	101	0,3
35-37 ans	75 440	14 015	18,6	151	1,1	49	0,3
<b>Total &lt; 38 ans</b>	<b>629 535</b>	<b>43 564</b>	<b>6,9</b>	<b>357</b>	<b>0,8</b>	<b>150</b>	<b>0,3</b>
≥ 38 ans	26 197	11 224	42,8	137	1,2	54	0,5
<b>Total</b>	<b>655 732</b>	<b>54 788</b>	<b>8,4</b>	<b>494</b>	<b>0,9</b>	<b>204</b>	<b>0,4</b>