

2

Diagnostic sur l'embryon et le fœtus 2007



1 Diagnostic prénatal 2007

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 L2131-1 du code de la santé publique).

Sur le plan biologique, le diagnostic prénatal se rapporte à des prélèvements soit sur le fœtus ou ses annexes (liquide amniotique, villosité chorale, sang fœtal), soit sur le sang de la mère. Ces prélèvements permettent 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 et l'immunologie à 77 pour les marqueurs sériques.

Tableau DPN 1. Résumé de l'activité 2007

Techniques d'analyse	Nombre de laboratoires autorisés	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de diagnostics positifs
Cytogénétique	74	94 375	4 100
Génétique moléculaire	45	2 881	510
Biologie infectieuse	47		
• Parasitologie seule	18	1 414	175
• Virologie seule	23	5 029	158
• Parasitologie et virologie	6		
Hématologie	2	1	0
Immunologie	2	2	0
Biochimie fœtale	32		
• Maladies héréditaires	9	169	48
• Hormonologie	5	59	39
• Défaut de fermeture du tube neural	24	8 856	217
Marqueurs sériques	77	665 054 ^a	514 ^b

(a) Nombre de femmes testées

(b) Nombre de trisomies 21 diagnostiquées

■ Exhaustivité et qualité des données

Les activités de diagnostic prénatal font l'objet d'un suivi d'activité annuel sur un modèle de dossier 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, notamment en ce qui concerne les maladies infectieuses. Par conséquent, la comparaison avec les données antérieures pour cette activité doit rester prudente.

Tous les centres de diagnostic prénatal ont transmis leurs bilans d'activité pour l'année 2007, atteignant ainsi un taux d'exhaustivité de 100 %. De plus, grâce au contrôle de qualité systématique auprès des centres, la qualité des données s'est beaucoup améliorée cette année, même si elle reste hétérogène entre les domaines d'activité.

Les bases de données ont été figées entre le 9 et le 27 avril 2009 selon les activités, 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

Le nombre de caryotypes fœtaux a augmenté de 3,9 % entre 2006 et 2007, avec une répartition identique des modes de prélèvement d'une année sur l'autre. Dans 2,8 % des cas, un deuxième prélèvement a été néces-



saire, quatre fois sur cinq en raison d'une difficulté diagnostique. Ces indicateurs, stables d'une année sur l'autre, devraient pouvoir être repris pour l'information des femmes en préalable à leur décision de recourir à ce type d'exploration.

L'augmentation du nombre d'examen s'accompagne d'une augmentation parallèle du nombre d'anomalies découvertes.

Dans le cadre des indications, on peut constater que, sur trois ans, leur répartition est identique tant en nombre d'examen réalisés qu'en termes de diagnostics positifs. Seul mouvement remarqué, mais qui sera à confirmer sur une autre année : la baisse des indications propres à l'âge (- 5,8 %) et l'augmentation parallèle des indications sur signes d'appels biologiques. En effet, un nombre de plus en plus important de femmes âgées de plus de 38 ans souhaitent avoir recours au calcul de risque pour éviter un prélèvement fœtal (cf. données sur les marqueurs sériques maternels du présent rapport).

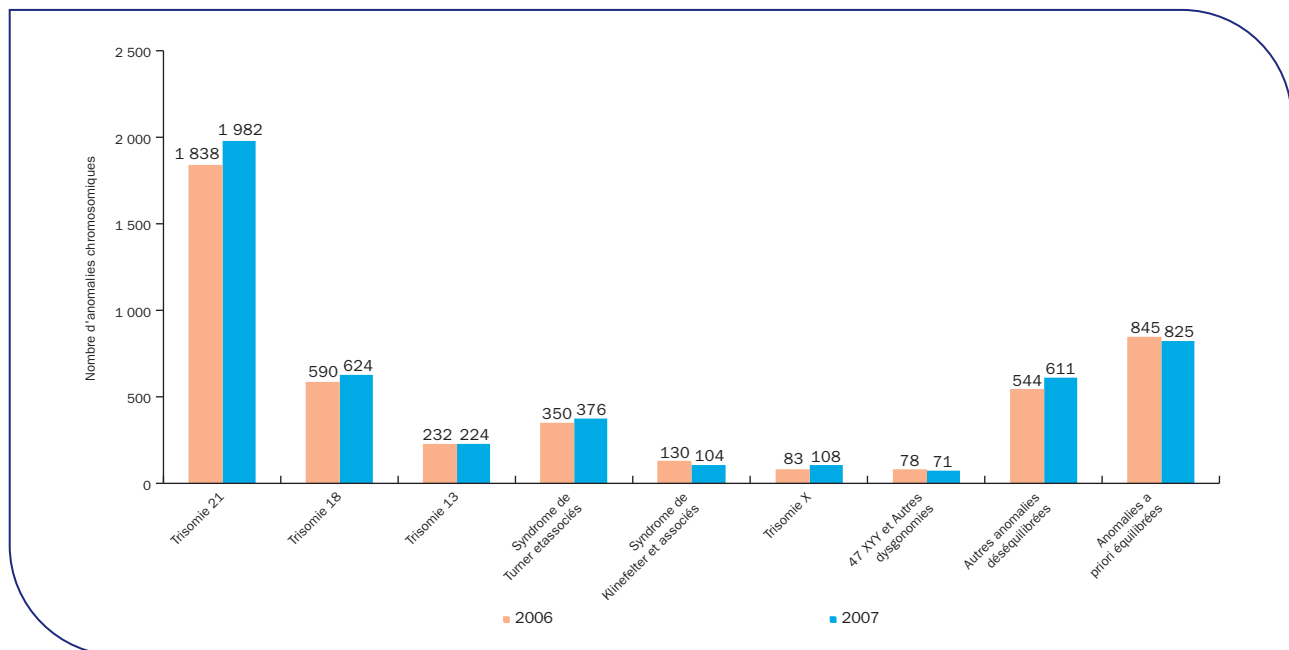
Le nombre d'anomalies dépistées selon les différentes indications est également très stable d'une année sur l'autre.

Le recours à une interruption médicale de grossesse (IMG) reste très lié au type d'anomalies chromosomiques et à la gravité prouvée de leurs conséquences. Bien que, devant la gravité des trisomies 21, 18 et 13, l'IMG soit très majoritairement choisie par les couples (plus de 80 % d'IMG), d'autres pathologies comme la monosomie X provoquent également un recours à l'IMG dans un nombre considérable de cas (59 %). Ceci est dû à son mode de reconnaissance qui est majoritairement une grave atteinte morphologique de l'embryon ou du fœtus (hygroma, anasarque ou malformation viscérale).

Tableau DPN 2. Etablissement du caryotype selon le temps du prélèvement en 2007

	Nombre	%
Premier prélèvement	92 799	97,2
Deuxième prélèvement (ou plus)		
- Pour échec du 1 ^{er} prélèvement	475	0,5
- Pour confirmation diagnostique	2 178	2,3
Total	95 452	

Figure DPN 1. Distribution des anomalies chromosomiques identifiées en 2006 et 2007*



* En 2005, le classement des pathologies était différent (les autres dysgonosomies n'étaient pas séparées des autres pathologies) : il est donc impossible de comparer les données 2006 et 2007 avec celles de 2005.

■ Activité de génétique moléculaire

L'activité de génétique moléculaire est relativement stable entre 2006 et 2007. De la même manière le taux d'IMG effectuées par fœtus atteint ne varie pas de manière significative entre ces deux années.

La pathologie faisant l'objet le plus fréquemment de diagnostic prénatal reste la mucoviscidose. L'analyse des demandes de diagnostic prénatal pour cette maladie nécessite une distinction entre les diagnostics prénatals

réalisés sur antécédent familial (avec un risque théorique d'atteinte fœtale de 25 %) et les diagnostics 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 près de 73 % des demandes de diagnostic

Tableau DPN 3. Description de l'activité de génétique moléculaire par pathologie en 2007

Diagnostics réalisés	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus atteints	% fœtus atteints / fœtus étudiés	Nombre d'IMG réalisées	% d'IMG réalisées / fœtus atteints
Autosomique récessif					
Mucoviscidose*	678	61	9	52	85,2
• sur antécédent familial	184	47	25,5	42	89,4
• sur signe d'appel échographique	491	14	2,9	10	71,4
Amyotrophie spinale*	189	22	11,6	22	100
• sur antécédent familial	115	22	19,1	22	100
• sur signe d'appel échographique	61	0	0	0	/
Syndrome drépanocytaire majeur	228	58	25,4	38	65,5
Béta-thalassémie	10	3	30	2	66,7
Polykystose rénale autosomique récessive	23	10	43,5	10	100
Lié à l'X					
Adrenoleucodystrophie	18	8	44,4	8	100
Myopathie de Duchenne et Becker	64	32	50	28	87,5
Hémophilie	46	26	56,5	16	61,5
Syndrome de Rett	12	0	0	0	/
Syndrome de l'X-fragile	146	42	28,8	34	81,0
Autosomique dominant					
Dystrophie myotonique de Steinert	153	34	22,2	26	76,5
• sur antécédent familial	72	33	45,8	25	75,8
• sur signe d'appel échographique	81	1	1,2	1	100
Charcot-Marie-Tooth	14	4	28,6	4	100
Maladie de Huntington	21	11	52,4	11	100
Neurofibromatose de Type 1	17	8	47,1	6	75,0
Sclérose tubéreuse de Bourneville	45	19	42,2	18	94,7
• sur antécédent familial	32	6	18,8	5	83,3
• sur signe d'appel échographique	13	13	100	13	100
Achondroplasie*	173	19	11	15	78,9
• sur antécédent familial	26	6	23,1	5	83,3
• sur signe d'appel échographique	144	12	8,3	10	83,3
Rétinoblastome	10	3	30	3	100
Autres					
Disomies uniparentales	257	5	1,9	3	60,0
Syndrome de Prader-Willi/Angelman	96	3	3,1	3	100
• sur antécédent familial	11	0	0	0	/
• sur signe d'appel échographique	85	3	3,5	3	100
Cytopathies mitochondriales	11	5	45,5	5	100
Total (hors autres affections)	2 211	373	16,9	304	81,5
Autres affections**	486	137	28,2	ND	/
Total	2 697	510	18,9	/	/

* Le détail « sur antécédent familial » ou « sur signe d'appel échographique » n'a pas toujours été donné

** Le nombre d'IMG n'est pas communicable car il y a 50 % de données manquantes

prénatal de mucoviscidose. Lorsque ce diagnostic prénatal se fait dans le contexte d'antécédent familial, 25,5 % des fœtus sont atteints de la pathologie. Cette valeur est parfaitement conforme au mode autosomique récessif de la mucoviscidose et serait un indicateur de la bonne qualité du recueil des données.

Dans le cadre du diagnostic du syndrome de Rett, les 12 fœtus étudiés sont indemnes de la pathologie. Ceci s'explique par le fait que les mutations du gène responsable de cette maladie apparaissent généralement *de novo*. Néanmoins, le diagnostic prénatal peut être proposé car la possibilité de mosaïcisme germinale ne peut être exclue.

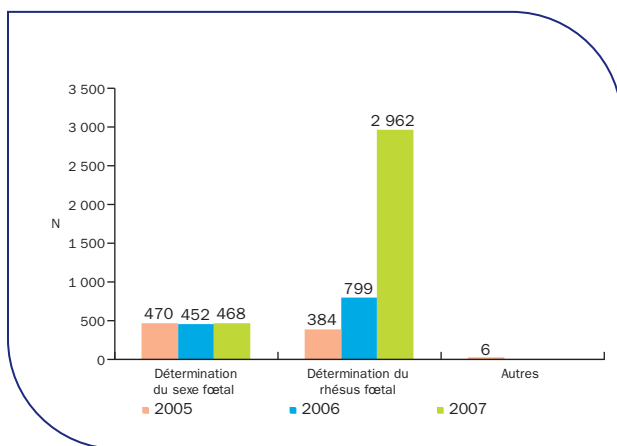
Ainsi, lorsque le taux observé de fœtus atteints dans le cadre de l'indication familiale ne correspond pas aux attentes liées au mode de transmission (quel que soit le type de transmission), différentes explications sont possibles. Le plus souvent, il peut s'agir d'un problème d'échantillonnage avec un nombre de fœtus étudiés trop faible pour avoir des valeurs correspondant aux taux statistiques attendus. Dans le cas contraire, il s'agit le plus souvent soit d'indication sur signe d'appel (par exemple la sclérose tubéreuse de Bourneville), soit du risque calculé à partir d'apparenté (par exemple l'achondroplasie), soit enfin du risque de mosaïcisme (par exemple le syndrome de Rett).



Il est important de noter que sous l'étiquette « autres affections » sont regroupées près de 190 pathologies différentes montrant l'étendue des diagnostics prénatals proposés en France en 2007. Mais les 20 pathologies (soit 10,6 %) détaillées dans le tableau représentent à elles seules 82 % des diagnostics prénatals effectués par analyse de génétique moléculaire en 2007.

La recherche d'anomalies chromosomiques par les techniques de PCR quantitative ou de microsatellites n'a pas été considérée comme analyse de génétique moléculaire. Cette activité, déjà importante en 2006 (1 878 diagnostics prénatals), a pratiquement doublé en 2007 avec 3 608 diagnostics prénatals et représente l'analyse de biologie moléculaire la plus demandée.

Figure DPN 2. Evolution du nombre de diagnostics par analyse de l'ADN fœtal présent dans le sang maternel depuis 2005



En 2007, les analyses effectuées sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel ont été les déterminations du sexe fœtal et du rhésus fœtal. Depuis 2005, aucun cas n'a été étudié sur les cellules circulantes, cette technique étant encore considérée comme du diagnostic expérimental (recherche biomédicale).

Si le nombre de déterminations de sexe fœtal reste sensiblement le même (autours de 470) entre 2005 et 2007, celui du rhésus fœtal a lui augmenté de manière très significative passant de 384 déterminations en 2005 à 799 en 2006, puis à près de 3 000 en 2007. Cette activité a donc plus que triplé sur l'année 2007.

Cette augmentation est liée à plusieurs facteurs. D'une part, le nombre de déterminations du rhésus fœtal a connu une croissance globale quelle que soit la technique utilisée (tissus annexiels embryonnaires ou fœtaux ou recherche d'ADN fœtal circulant). D'autre part, en 2005, trois centres ont utilisé la technique non invasive, deux en 2006 et quatre en 2007. Les laboratoires qui proposaient déjà ce diagnostic en 2006 ont de leur côté augmenté cette activité de manière très significative.

Il est intéressant de noter qu'en 2007, sur l'ensemble des 3 645 déterminations du rhésus fœtal 81 % ont été réalisées par analyse de l'ADN circulant dans le sang maternel alors qu'en 2006 cette technique n'était utilisée

que pour 67 % des analyses. Il est très probable que les techniques de diagnostic prénatal non invasives seront amenées à se développer ces prochaines années, d'autant plus que depuis 2005, lorsque le génotypage fœtal RhD sur sang maternel peut être réalisé, le Collège national des gynécologues et obstétriciens français recommande de l'appliquer afin de limiter la prophylaxie Rh aux seules femmes enceintes d'enfant RhD positif.

■ Activité de biologie infectieuse

L'activité en parasitologie est dominée par le dépistage des toxoplasmoses congénitales depuis plusieurs années. Le nombre annuel de fœtus étudiés après un éventuel contact chez des femmes non immunisées est stable d'une année sur l'autre depuis que le recueil existe. Le nombre de fœtus réputés porteurs du toxoplasme a presque doublé entre 2006 et 2007. En revanche, le nombre de fœtus présentant des signes d'atteinte à l'échographie qui ont provoqué une demande d'IMG est resté stable d'une année sur l'autre. Lorsque cela est signalé (505 femmes), la moitié des séroconversions a été déclarée dans la première moitié de la grossesse. L'importance de cet indicateur, dont le recueil n'est pas exhaustif, devra être rediscutée.

Deux approches de la virologie prénatale ont été proposées pour tenir compte des évolutions de la pratique.

D'abord, une approche purement « laboratoire » par recherches virales selon le type de l'agent en cause. Comme les années précédentes, le virus le plus recherché est le cytomegalovirus : 2 399 analyses en 2007 avec une croissance de 6 %, ce qui permet de reconnaître un fœtus atteint dans 5 % des cas, stable d'une année sur l'autre, et fait demander par les femmes 30 IMG, soit pour 26 % des 116 fœtus considérés comme ayant été en contact avec le virus, là aussi stable d'une année sur l'autre.

Le nombre de recherche de parvovirus B19 augmente également d'une année sur l'autre (+ 17 %), avec un taux de résultat positif constant de 2006 sur 2007.

Enfin, on assiste à un doublement de la demande de recherche du virus de l'herpès, quel que soit le sous-type, augmentation qui est constante depuis 2005, sans que l'on connaisse la suite de ces recherches.

La seconde approche est un essai de relevé d'activités par pathologie fœtale, essentiellement à partir de signes échographiques. Ces anomalies ont pu provoquer la recherche d'un ou plusieurs virus comme éventuelle étiologie de la pathologie. De ce travail, il ressort que la plus forte demande concerne les hypotrophies fœtales isolées (850 cas) et les malformations cérébrales (849 cas). En revanche, c'est dans le groupe « hypotrophie fœtale » que l'on trouve le moins d'analyses positives (1 %). C'est dans les groupes « polymalformations » (4,9 %) et « mort fœtale *in utero* » (3,9 %) que l'on trouve les taux d'atteinte les plus forts. Dans le groupe intermédiaire se trouvent les « anasarques et hygromas » avec 3,6 % de fœtus positifs et les « anomalies cérébrales » avec 2,7 %.

Ces résultats sont à suivre sur plusieurs années et devraient aider les praticiens à mieux cibler les demandes de tests.

■ Activité d'hématologie et d'immunologie

En 2007 l'activité d'hématologie et d'immunologie est encore plus faible qu'en 2006. Seuls 3 fœtus ont fait l'objet d'un diagnostic prénatal. Les deux pathologies

recherchées ont été respectivement l'hémophilie et le déficit immunitaire combiné sévère.

■ Activité de biochimie fœtale

La recherche de maladies héréditaires du métabolisme concerne 9 équipes qui possèdent un savoir-faire particulier. Elles regroupent les demandes nationales dont le nombre reste stable d'une année sur l'autre, sauf pour les erreurs du métabolisme du cholestérol et d'oxydation des acides gras dont les diagnostics sont maintenant établis par d'autres méthodes.

L'activité en hormonologie prénatale est une activité très spécialisée et réservée à des situations exceptionnelles rarement programmables. Elle participe essentiellement à compléter des bilans dans le cadre d'investigations faisant appel à d'autres moyens (génétique moléculaire, cytogénétique, imagerie, etc.) et est donc peu conclusive en tant que telle.

Le nombre de dosages d'alpha-fœtoprotéine dans le liquide amniotique est constant sauf dans le cas des dosages d'alpha-fœtoprotéine sérique maternelle supérieure à 2,5 multiples de la médiane (2,5 MoM). Ces personnes ont dû bénéficier directement d'une échographie orientée à la recherche d'une anomalie du rachis pour une part et d'une recherche directe d'acétylcholinestérase d'autre part.

Il est encore noté le faible rendement des dosages systématiques. Leur utilité devra être discutée dans les groupes de travail de l'Agence de la biomédecine et, à terme, faire l'objet de recommandations de bonnes pratiques.

■ Activité de marqueurs sériques

L'activité concernant le calcul du risque d'anomalies chromosomiques chez des femmes enceintes à partir d'un dosage sérique maternel reste soutenue. Plus de quatre femmes sur cinq ont recours à ce principe de dépistage. Ceci permet de dépister 712 anomalies chromosomiques déséquilibrées dont 72 % de trisomie 21. Dans le groupe des femmes âgées de plus de 38 ans qui auraient pu bénéficier d'un prélèvement fœtal systématique, on remarque que 27 000 femmes ont choisi le calcul de risque, ce qui a évité en théorie (mais c'est à préciser dans la pratique) à 15 285 (56 %) d'entre elles de subir un prélèvement amniotique. Enfin, le taux de dépistage de la trisomie 21 dans le groupe des femmes testées reste de 0,8 % chez les femmes âgées de moins de 38 ans.

On peut noter que 40 % des femmes bénéficient du triple test (alpha-fœtoprotéine + hCG + œstriol). En revanche, il y a un écart entre le nombre de dosages d'alpha-fœtoprotéine et le nombre global de dosages d'hCG (libre et fraction β) : 2 000 personnes seraient-elles dans les deux tests ? La question sera posée dans le prochain rapport

pour savoir s'il ne s'agit pas d'une erreur de recueil de données.

On constate que le nombre de femmes de moins de 38 ans considérées à risque est très stable d'une année sur l'autre.

Enfin, la croissance constatée du nombre de tests de dépistage pour calcul du risque est plus en rapport avec l'augmentation du nombre de grossesses qu'avec celle du recours à ce dépistage. La demande et les résultats sont donc stables d'une année sur l'autre depuis trois ans.

Le calcul de risque avec l'aide des marqueurs sériques maternels permet bien de faire bénéficier les femmes les plus jeunes (< 35 ans) des dosages et du dépistage prénatal de toutes les anomalies chromosomiques. Dans deux tiers des cas, il s'agit d'une trisomie 21 et dans plus de 80 % des cas, d'une anomalie grave ou très grave.

En l'absence de modification réglementaire, le dépistage à partir de marqueurs sériques maternels au premier trimestre reste du domaine de la recherche.

Tableau DPN 4. Nombre de femmes testées par marqueurs sériques et à risque au seuil de 1/250 en 2007

Age	Nombre de femmes testées	Nombre de femmes à risque	% femmes à risque/femmes testées	Nombre de trisomie 21	% de trisomie 21/femmes à risque	Nombre d'autres anomalies déséquilibrées*	% d'autres anomalies déséquilibrées/femmes à risque
≤ 34 ans	554 754	28 988	5,2	220	0,8	97	0,3
35-37 ans	83 029	14 667	17,7	132	0,9	44	0,3
Total < 38 ans	637 783	43 655	6,8	352	0,8	141	0,3
≥ 38 ans	27 271	11 986	44,0	164	1,4	57	0,5
Total	665 054	55 641	8,4	514	0,9	198	0,4

* Les données de deux centres sont manquantes. Le nombre d'autres anomalies déséquilibrées est donc sous-estimé.

1 Diagnostic prénatal 2007

Tableaux et figures complémentaires

■ Activité de cytogénétique

Figure DPN 3. Description des différents modes de prélèvements pour l'établissement du caryotype

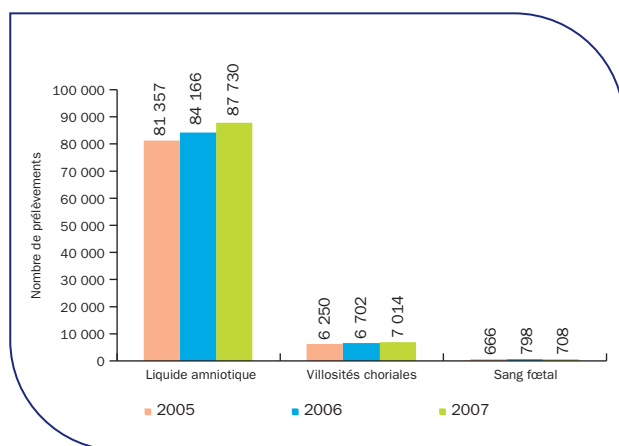


Tableau DPN 5. Nombre de caryotypes fœtaux et nombre d'anomalies déséquilibrées selon l'indication

Indication	2005			2006			2007		
	Nombre de caryotypes fœtaux	Nombre d'anomalies déséquilibrées	%	Nombre de caryotypes fœtaux	Nombre d'anomalies déséquilibrées	%	Nombre de caryotypes fœtaux	Nombre d'anomalies déséquilibrées	%
Âge maternel ≥ 38 ans	32 102	857	2,7	32 463	758	2,3	30 677	848	2,8
Anomalies chromosomiques parentales	770	47	6,1	783	52	6,6	820	46	5,6
Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	1 972	19	1,0	1 894	17	0,9	1 841	41	2,2
Signes d'appel échographiques avec clarté nucale augmentée de façon isolée avant 13Sa+6j	5 604	863	15,4	5 017	847	16,9	5 253	877	16,7
Autres signes d'appel échographiques	11 382	1 352	11,9	11 953	1 495	12,5	11 875	1 589	13,4
Signes d'appel biologiques : risque ≥ 1/250	35 061	625	1,8	37 221	618	1,7	38 377	645	1,7
Autre	1 816	46	2,5	1 855	44	2,4	1 860	40	2,2
Sans motif médical	1 820	9	0,5	1 408	14	1,0	1 153	9	0,8
Total	90 527	3 818	4,2	92 594	3 845	4,2	94 375	4 100	4,3

Tableau DPN 6. Anomalies fœtales découvertes en fonction des trois principales indications

Anomalies chromosomiques détectées	Age maternel supérieur ou égal à 38 ans			Signe d'appel échographique			Signes d'appels biologiques (risque > 1/250)		
	2005	2006	2007	2005	2006	2007	2005	2006	2007
Trisomie 21	505	421	471	879	984	1 055	440	403	424
Trisomie 18	97	77	94	447	481	509	11	23	18
Trisomie 13	43	26	21	158	193	190	7	8	9
Syndrome de Turner et associés	26	31	30	237	266	288	29	43	46
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	63	64	50	18	34	19	18	26	26
Trisomie X	41	46	65	13	19	20	13	15	19
Autres dysgonosomies	/	21	22	/	28	25	/	28	16
Autres anomalies déséquilibrées	106	72	95	415	337	360	96	72	87
Anomalies équilibrées	163	209	152	78	98	102	185	240	209
Nombre total de caryotypes effectués	32 102	32 463	30 677	16 986	16 970	17 128	35 061	37 221	38 377
Taux de trisomie 21	1,6 %	1,3 %	1,5 %	5,2 %	5,8 %	6,2 %	1,3 %	1,1 %	1,1 %
Taux d'anomalies déséquilibrées	2,7 %	2,3 %	2,8 %	12,8 %	13,8 %	14,4 %	1,8 %	1,7 %	1,7 %

Figure DPN 4. Anomalies déséquilibrées : issues des grossesses pour les anomalies déséquilibrées découvertes en 2007

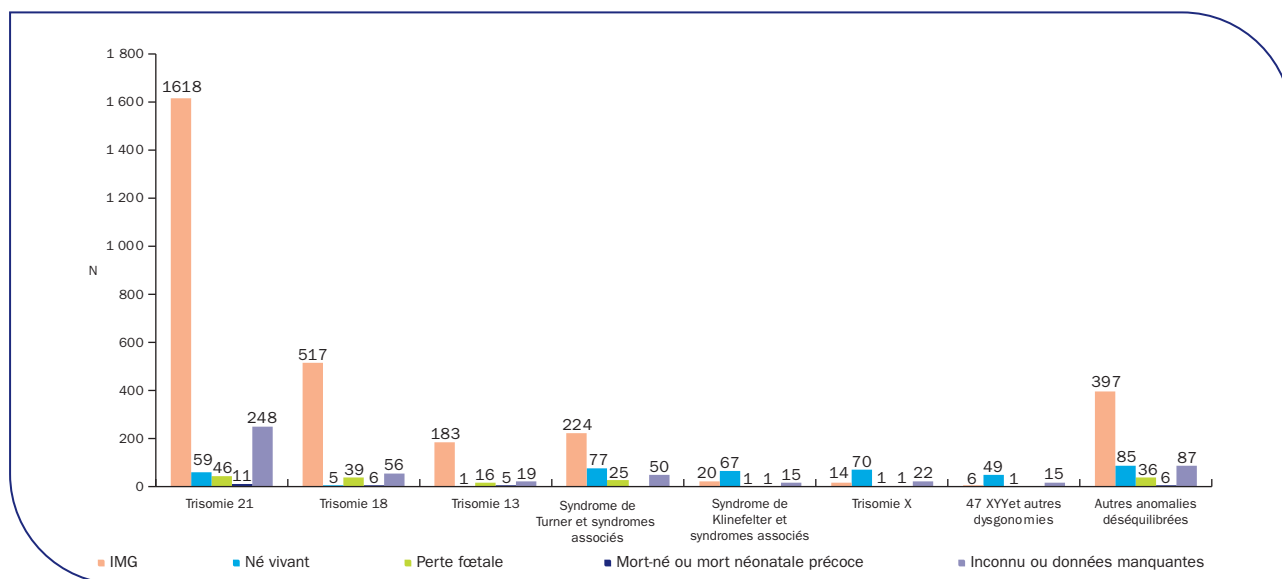




Figure DPN 5. Anomalies équilibrées : issues des grossesses pour les anomalies équilibrées découvertes en 2007

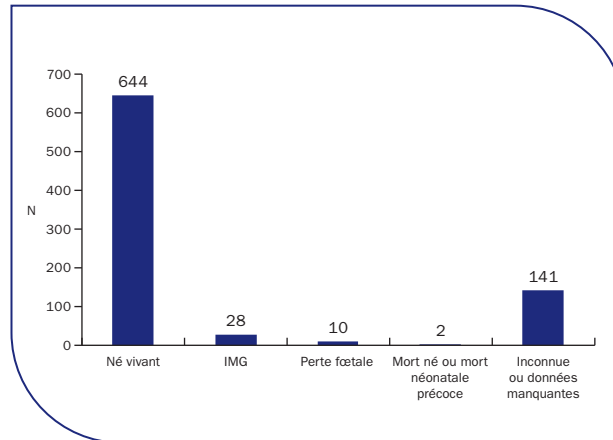
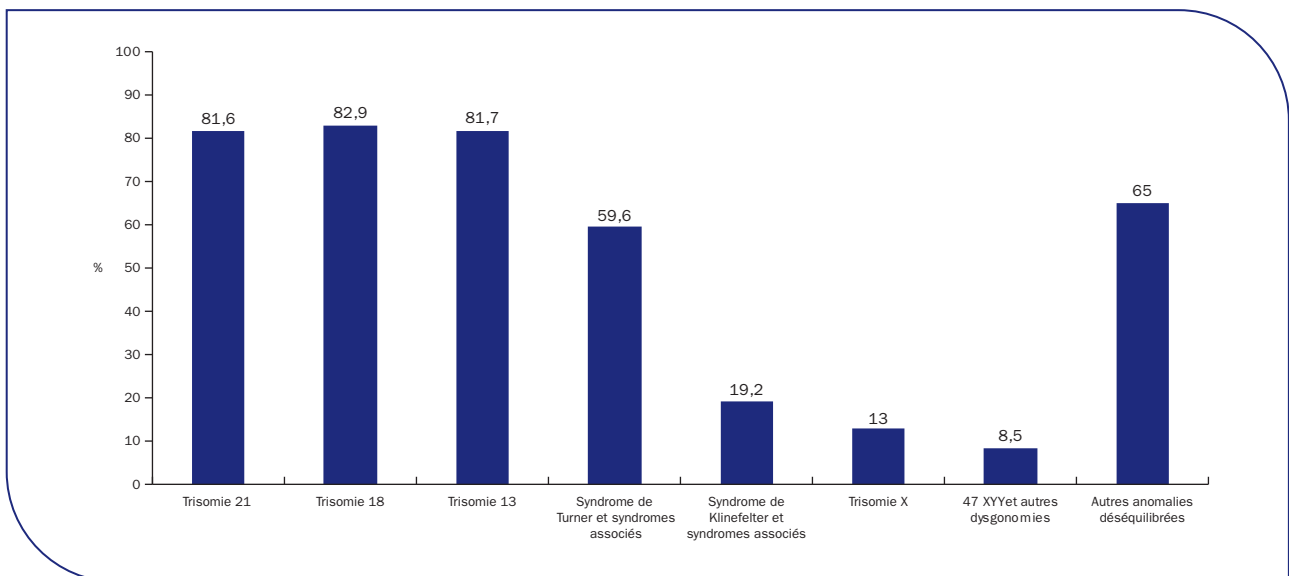


Figure DPN 6. Taux d'IMG selon la pathologie en 2007*



* En 2005 et 2006, le classement des pathologies était différent (les autres dysgonosomies n'étaient pas sépa-

rées des autres pathologies). Il est donc impossible de comparer 2007 avec les années antérieures.

■ Activité de génétique moléculaire

Tableau DPN 7. Evolution de l'activité de génétique moléculaire par pathologie

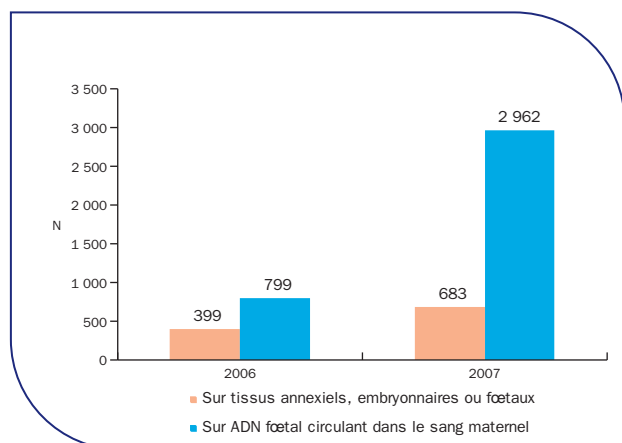
	Nombre de fœtus étudiés		Nombre de fœtus atteints		Nombre d'IMG réalisées	
	2006	2007	2006	2007	2006	2007
Autosomique récessif						
Mucoviscidose*	649	678	65	61	53	52
Mucoviscidose sur antécédent familial	219	184	50	47	44	42
Mucoviscidose sur signe d'appel échographique	430	491	15	14	9	10
Amyotrophie Spinale*	143	189	27	22	26	22
Amyotrophie Spinale sur antécédent familial	/	115	/	22	/	22
Amyotrophie Spinale sur signe d'appel échographique	/	61	/	0	/	0
Syndrome drépanocytaire majeur	231	228	69	58	41	38
Béta-Thalassémie	21	10	3	3	1	2
Polykystose rénale autosomique récessive	29	23	8	9	8	10
Lié à l'X						
Adrenoleucodystrophie	/	18	/	8	/	8
Myopathie de Duchenne et Becker	69	64	28	32	28	28
Hémophilie	27	46	12	26	6	16
Syndrome de Rett	/	12	/	0	/	0
Syndrome de l'X-fragile	102	146	29	42	23	34
Autosomique dominant						
Dystrophie myotonique de Steinert	127	153	38	34	29	26
Dystrophie myotonique de Steinert sur antécédent familial	71	72	35	33	27	25
Dystrophie myotonique de Steinert sur signe d'appel échographique	56	81	3	1	2	1
Charcot-Marie-Tooth	12	14	6	4	6	4
Maladie de Huntington	26	21	12	11	12	11
Neurofibromatose de Type 1	18	17	7	8	7	6
Sclérose tubéreuse de Bourneville	27	45	16	19	16	18
Sclérose tubéreuse de Bourneville sur antécédent familial	/	32	/	6	/	5
Sclérose tubéreuse de Bourneville sur signe d'appel échographique	/	13	/	13	/	13
Achondroplasie*	189	173	28	19	17	15
Achondroplasie sur antécédent familial	10	26	8	6	6	5
Achondroplasie sur signe d'appel échographique	179	144	20	12	11	10
Rétinoblastome	/	10	/	3	/	3
Autres						
Disomies uniparentales	326	257	5	5	3	3
Syndrome de Prader-Willi/Angelman	58	96	2	3	1	3
Syndrome de Prader-Willi/Angelman sur antécédent familial	11	11	1	0	1	0
Syndrome de Prader-Willi/Angelman sur signe d'appel échographique	47	85	1	3	0	3
Cytopathie mitochondriales	/	11	/	5	/	5
Autres affections*	564	486	ND	137	ND	ND
Total	2 618	2 697	355	509	277	304

* Le détail « sur antécédent familial » ou « sur signe d'appel échographique » n'a pas toujours été donné.

ND : Le nombre de fœtus atteints en 2006 et le nombre d'IMG ne sont pas communicables car il y a entre 17 et 50 % de données manquantes.

**Tableau DPN 8. Recherche d'anomalies chromosomiques en 2007 par technique de génétique moléculaire**

	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus atteints	% fœtus atteints / fœtus étudiés	Nombre d'IMG réalisées	% d'IMG réalisées / fœtus atteints
Anomalies chromosomiques (PCR quantitative, microsatellites)	3 608	153	4,2	7	4,6

Figure DPN 7. Détermination du rhésus fœtal

■ Activité de biologie infectieuse

Tableau DPN 9. Description de l'activité de parasitologie en 2007

	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus atteints*	% fœtus atteints / fœtus étudiés	Nombre d'IMG réalisées	% d'IMG réalisées / fœtus atteints
Toxoplasmose	1 414	115	12,4	9	5,1

* Nombre de fœtus présentant des signes biologiques évoquant un contact avec le microorganisme

Tableau DPN 10. Terme de la grossesse à la séroconversion maternelle

	Séroconversion maternelle au		
	1 ^{er} trimestre	2 ^e trimestre	3 ^e trimestre
Toxoplasmose	245	202	58

Tableau DPN 11. Evolution de l'activité de parasitologie

Pathologie	2004			2005			2006			2007		
	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus atteints	Nombre d'IMG réalisées	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus atteints	Nombre d'IMG réalisées	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus atteints	Nombre d'IMG réalisées	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus atteints*	Nombre d'IMG réalisées
Toxoplasmose	1 362	104	5	1 520	117	17	1 495	95	10	1 414	115	9

* Nombre de fœtus présentant des signes biologiques évoquant un contact avec le microorganisme

Tableau DPN 12. Description de l'activité de virologie en 2007

	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus atteints*	% fœtus atteints / fœtus étudiés	Nombre d'IMG réalisées	% d'IMG réalisées / fœtus atteints	Nombre de mort fœtale in utéro
Cytomégalovirus (CMV)	2 399	116	4,8	30	25,9	37
Parvovirus B19	1 495	36	2,4	3	8,3	9
Rubéole	96	3	3,1	1	33,3	1
Virus Varicelle Zona (VZV)	264	2	0,8	1	50,0	0
Herpès (HHV)	456	0	0	0	/	1
Entérovirus	147	0	0	0	/	0
Chorioméningite lymphocytaire	0	0	/	0	/	0
Autres	172	1	0,6	1	100	1
Total	5 029	158	3,1	36	22,8	49

* Nombre de fœtus présentant des signes biologiques évoquant un contact avec le microorganisme

Tableau DPN 13. Type d'indication de virologie en 2007

Type d'indications	Nombre de tests réalisés	Nombre de fœtus positifs*
Microcéphalie fœtale isolée	64	1
Dilatation ventriculaire cérébrale	624	13
Autres anomalies cérébrales	161	9
Anasarque, hydramnios, hygromas	713	26
Anse intestinale hyperéchogène	526	18
Hypotrophie fœtale isolée	850	8
Calcifications hépatiques	20	1
Tableau polymalformatif	202	10
Oligoamnios, anamnios	61	0
Mort fœtale in utero	232	9
Autre	90	3

* Ce nombre est probablement sous-estimé car il y a des données manquantes

Tableau DPN 14. Evolution de l'activité de virologie

	2004			2005			2006			2007		
	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus atteints	Nombre d'IMG réalisées	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus atteints	Nombre d'IMG réalisées	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus atteints	Nombre d'IMG réalisées	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus atteints	Nombre d'IMG réalisées
Cytomégalovirus (CMV)	2 051	81	19	2 197	77	16	2 265	105	31	2 399	116	30
Parvovirus B19	1 154	32	4	1 088	66	7	1 231	31	3	1 495	36	3
Rubéole	74	3	2	56	4	2	54	1	1	96	3	1
Virus Varicelle Zona (VZV)	96	1	0	200	1	1	170	3	1	264	2	1
Herpès (HHV)	/	/	/	266	0	0	285	1	0	456	0	0
Entérovirus	/	/	/	58	0	0	65	0	0	147	0	0
Autres	244	1	0	74	1	1	132	1	0	172	1	1



■ Activité d'hématologie et d'immunologie

Tableau DPN 15. Activité d'hématologie et d'immunologie en 2007

	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus atteints	Nombre d'IMG réalisées
Hématologie			
Hémophilie A et B	1	0	0
Immunologie			
Déficit immunitaire combiné sévère	2	0	0

■ Activité de biochimie fœtale

Maladies héréditaires du métabolisme

Tableau DPN 16. Evolution des maladies héréditaires entre 2005 et 2007

	Nombre de fœtus étudiés			Nombre de fœtus atteints			% fœtus atteints / fœtus étudiés		
	2005	2006	2007	2005	2006	2007	2005	2006	2007
Maladies de surcharges lysosomales	103	74	88	25	11	24	24,3	14,9	27,3
Aciduries organiques	15	17	11	5	2	2	33,3	11,8	18,2
Aminoacidopathies	41	79	43	13	11	15	31,7	13,9	34,9
Anomalies du métabolisme du cholestérol	192	50	0	12	1	0	6,3	2,0	/
Anomalies d'oxydation des acides gras	20	5	1	6	2	0	30,0	40,0	0
Autres diagnostics	18	14	26	2	6	7	11,1	42,9	26,9

Hormonologie fœtale

Tableau DPN 17. Evolution de l'activité d'hormonologie fœtale entre 2005 et 2007

	Nombre de fœtus étudiés			Nombre de fœtus atteints			Nombre d'IMG réalisées		
	2005	2006	2007	2005	2006	2007	2005	2006	2007
Anomalie des organes génitaux ou discordance génotype-phénotype	76	87	55	5	45	38	4	0	0
Anomalies du bilan thyroïdien	16	4	4	2	1	1	2	0	0
Anomalies des gonosomes autres que 46,XXY	5	0	0	1	0	0	1	0	0
Total	97	91	59	8	46	39	7	0	0

Tableau DPN 18. Description de l'activité d'hormonologie fœtale en 2007 pour recherche de contamination maternelle

Indications	Nombre de prélèvements de sang fœtal
Divers génétique	38
Fonction rénale fœtale	137
Dosage hcg	30

Dosage de l'alpha-foetoprotéine (AFP) et analyse des cholinestérases du liquide amniotique

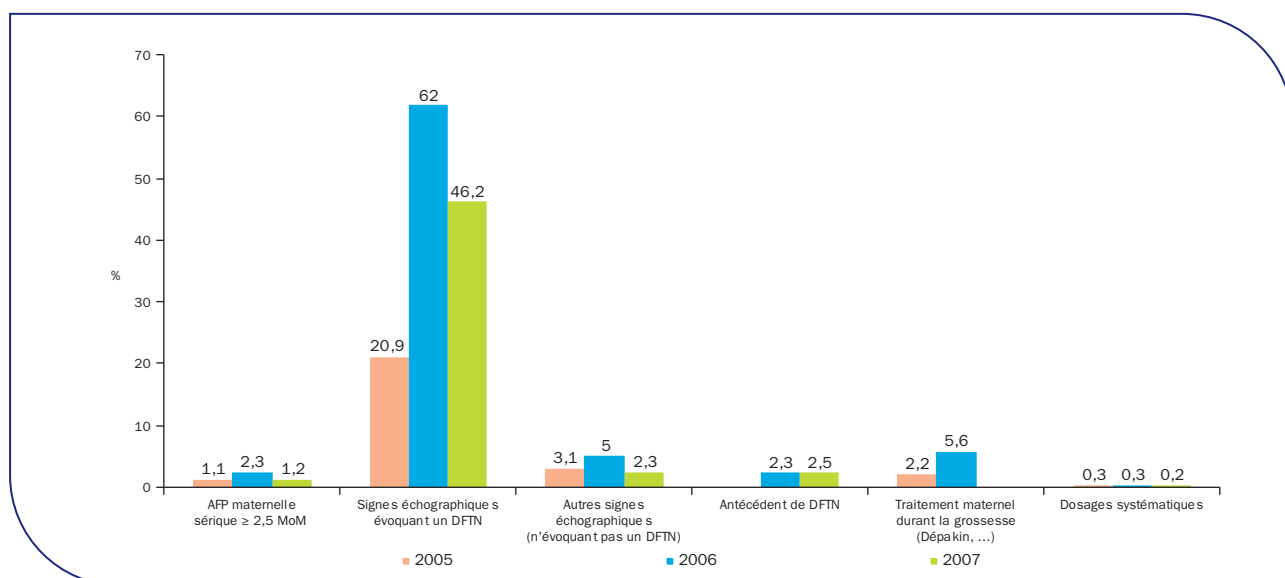
Tableau DPN 19. Evolution du dosage de l'AFP du liquide amniotique entre 2005 et 2007

Indications	Nombre de fœtus étudiés			AFP ≥ 2,5 MoM		
	2005	2006	2007	2005	2006	2007
AFP maternelle sérique ≥ 2,5 MoM	2 533	79	96	369	19	15
Signes échographiques évoquant un DFTN	163	126	122	82	82	80
Autres signes échographiques (n'évoquant pas un DFTN)	951	1 058	1 074	83	135	92
Antécédent de DFTN	39	25	18	1	6	0
Antécédent de syndrome néphrotique	4	8	0	0	3	0
Dosages systématiques	6 340	10 758	9 687	79	93	103

Tableau DPN 20. Dosage ou électrophorèse des cholinestérases du liquide amniotique en 2007

Indications	Nombre de fœtus étudiés	Nombre d'électrophorèses ou de dosages cholinestérases	Nombre de fœtus atteints	% fœtus atteints/ fœtus étudiés
AFP maternelle sérique ≥ 2,5 MoM	433	433	5	1,2
Signes échographiques évoquant un DFTN	359	359	166	46,2
Autres signes échographiques (n'évoquant pas un DFTN)	1 278	987	30	2,3
Antécédent de DFTN	40	40	1	2,5
Traitement maternel durant la grossesse (Dépakine, ...)	21	21	0	0
Dosages systématiques	6 725	5 704	15	0,2

Figure DPN 8. Dosage ou électrophorèse des cholinestérases du liquide amniotique : évolution du taux de fœtus atteints par rapport aux fœtus étudiés entre 2005 et 2007, par type d'indication





■ Activité de marqueurs sériques

Figure DPN 9. Evolution de l'activité de marqueurs sériques entre 2005 et 2007

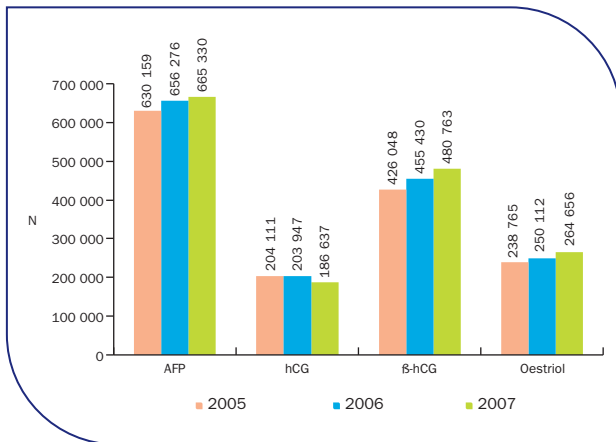


Tableau DPN 21. Evolution du nombre de femmes testées et à risque entre 2005 et 2007

Age	Nb de femmes testées			% femmes à risque / femmes testée			% de trisomie 21 / femmes à risque		
	2005	2006	2007	2005	2006	2007	2005	2006	2007
≤ 34 ans	544 987	554 095	554 754	5,4	5,3	5,2	0,8	0,7	0,8
35-37 ans	66 600	75 440	83 029	18,3	18,6	17,7	1,0	1,1	0,9
Total < 38 ans	611 587	629 535	637 783	6,8	6,9	6,8	0,9	0,8	0,8
≥ 38 ans	23 385	26 197	27 271	40,8	42,8	44,0	1,5	1,2	1,4
Total	634 969	655 732	665 054	8,0	8,4	8,4	1,0	0,9	0,9

Tableau DPN 22. Anomalies chromosomiques déséquilibrées non dépistées par marqueurs sériques*

Anomalies	≤ 34 ans	35-37 ans	≥ 38 ans	Total
Trisomie 21	92	19	5	117
Trisomie 18	16	7	7	31
Trisomie 13	10	5	2	17
Syndrome de Turner et associé	2	0	0	2
Syndrome de Klinefelter et associé	2	0	2	4
Autres dysgonosomies	1	1	0	2
Trisomie X	2	0	2	4
Autres déséquilibrées	17	1	5	23

* Concerne 57 centres sur 77

Synthèse

Cette année encore, le recueil complet des données des 48 centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) autorisés en France permet d'avoir une vision quasi exhaustive de leur activité.

Le nombre de dossiers examinés augmente de 14 % entre 2006 et 2007, alors que le nombre d'attestations demandées et délivrées en vue d'autoriser une interruption volontaire de la grossesse pour motif médical (IMG) est quasiment stable d'une année sur l'autre. La définition d'un « dossier examiné » reste d'interprétation délicate. La publication en 2008 des recommandations en matière de bonnes pratiques de CPDPN par l'Agence de la biomédecine devrait aboutir à terme à une homogénéisation de cette définition.

Le taux de refus de délivrance de cette attestation reste constant, autour de 1,7 %, sur les trois dernières années. Le nombre moyen de réunions annuelles reste aussi supérieur à 52, indiquant ainsi une fréquence de réunions au moins hebdomadaire. Le nombre moyen de dossiers examinés par réunion est proche de 12, avec une grande variabilité entre les centres.

Ceci confirme la place prise par les CPDPN dans l'instruction des dossiers et leur rôle de conseil.

En ce qui concerne les motifs conduisant la femme à demander une IMG, on remarque une répartition globalement sans changement des domaines d'indications. On note cependant un mouvement qui tend vers une diminution des motifs sur signes d'appels échographiques purs (42 % versus 44 %) au bénéfice des indications associées à une étiologie comme les anomalies chromosomiques (38 % versus 36 % l'année précédente) ou génétiques (7 % en 2007 versus 6 % en 2006). Ceci traduit sans doute une meilleure analyse de la pathologie fœtale *in utero* avant la décision de la femme.

Le tableau CPDPN 4 confirme que les IMG les plus précoces sont proposées lorsque l'étiologie est génétique : 75 % avant 21 semaines d'aménorrhée (SA) pour les indications chromosomiques et plus de 70 % avant 21 SA pour les indications géniques.

En revanche, les indications sur signes d'appels échographiques restent les plus tardives (40 % avant 21 SA).

Les indications infectieuses sont les plus tardives, sans doute en raison du suivi échographique itératif secondaire que provoque la découverte d'un diagnostic biologique. Ces chiffres restent très stables entre 2006 et 2007.

La figure CPDPN 1, qui illustre l'évolution des refus de délivrance d'une attestation de gravité par le CPDPN, montre une grande stabilité dans les décisions. On peut noter une redistribution des motifs de fœtopathie vers la

pathologie maternelle, signe là aussi d'une meilleure instruction probable des dossiers.

L'analyse par pathologie confirme que sur 17 situations d'anomalie chromosomique, 14 concernaient une anomalie portant sur les gonosomes. Dans les anomalies viscérales, la majorité des refus porte sur les anomalies de la paroi et est en rapport avec une possibilité de réparation chirurgicale. La majorité des refus tourne autour des pathologies maternelles (35 sur 112 refus), particulièrement celles associées à une transmission par la mère. Enfin, 40 couples optent pour la pratique d'une IVG ou d'une IMG dans un autre centre ou à l'étranger.

Malgré l'existence d'une pathologie autorisant une IMG, 475 femmes, soit 7 % des femmes, (402 en 2006, soit 6 %) n'ont pas souhaité poursuivre leur démarche d'IMG. Dans cette situation, dans 47 % des cas, la grossesse a abouti à la naissance d'un enfant vivant. Mais *a contrario*, dans 46 % des cas, il a été observé une mort fœtale *in utero* ou une mort néonatale.

Des données apportent des précisions sur les motifs de décision de la poursuite de la grossesse par ces femmes. On note par exemple que l'âge moyen de découverte de la pathologie est plus tardif que lorsqu'il y a eu une décision d'IMG. Sur le détail des pathologies observées, 80 anomalies chromosomiques graves diagnostiquées, dont 38 trisomies 21, n'ont pas été suivies d'IMG et, sur 114 anomalies viscérales, la moitié était constituée par des malformations cardiaques (69) de mauvais pronostic.

Il faut ajouter que le tableau CPDPN 6 et la figure CPDPN 6 ne doivent pas être superposés. En effet, les grossesses poursuivies avec une prise en charge périnatale spécifique peuvent correspondre à des situations de refus d'attestation par le CPDPN autant qu'à des situations de refus par la femme elle-même alors que l'attestation d'IMG est délivrée.

L'analyse de la répartition des pathologies confirme bien que la très grande majorité des cas consiste en une perspective de réparation chirurgicale.

Il est très difficile d'évaluer l'activité échographique d'expertise des CPDPN. En effet, un grand nombre de centres ne font pas clairement la différence entre échographie de dépistage et échographie diagnostique. Seules des enquêtes spécifiques et ciblées semblent pouvoir apporter une information de ce type.

En revanche, en matière d'autres imageries, on note qu'il est de plus en plus souvent fait appel à des explorations sophistiquées, dont le scanner (+ 48 %) et l'IRM (+ 12 %).



■ Mode de fonctionnement des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal

Tableau CPDPN 1. Résumé des activités des CPDPN de 2005 à 2007

	2005	2006	2007
Nombre de dossiers examinés	25 022	24 389	28 292
Nombre d'attestations délivrées en vue d'une IMG	6 093	6 790	6 645
Nombre de refus d'autorisation d'IMG	106	122	112
Nombre de grossesses poursuivies avec une pathologie qui aurait pu faire autoriser une IMG	406	402	475

Tableau CPDPN 2. Evolution des indicateurs de fonctionnement des CPDPN de 2005 à 2007

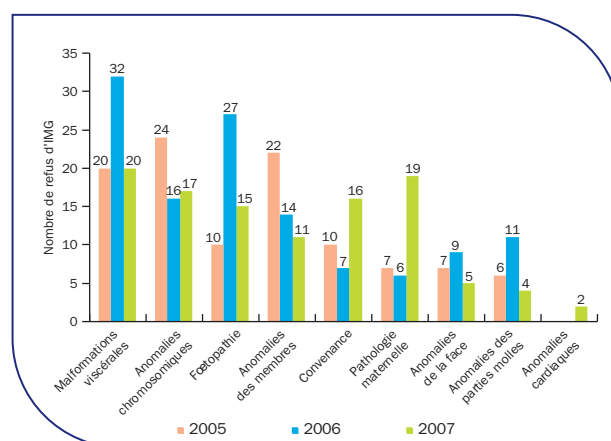
	2005	2006	2007
Nombre de réunions pluridisciplinaires décisionnelles annuelles	2 549	2 465	2 554
Nombre moyen de réunions annuelles	53,1	52,4	53,2
Nombre de dossiers examinés dans l'année	25 022	24 389	28 292
Nombre moyen de dossiers examinés par centre	521,3	518,9	602

■ Interruption volontaire de grossesse pour motif médical (IMG)

Tableau CPDPN 3. Evolution des indications des attestations délivrées en vue d'une IMG de 2005 à 2007

	2005		2006		2007	
	N	%	N	%	N	%
Indications chromosomiques	2 267	37,2	2 433	35,8	2 546	38,3
Indications géniques	374	6,1	379	5,6	444	6,7
Indications infectieuses	67	1,1	77	1,1	72	1,1
Malformations ou syndromes malformatifs	2 706	44,4	2 924	43,1	2 789	42,0
Autres indications fœtales	502	8,2	602	8,9	621	9,3
Indications maternelles	177	2,9	180	2,7	170	2,6
Non Renseigné	0	0	192	2,8	0	0
Total	6 093		6 787		6 642	

Figure CPDPN 1. Evolution des refus d'autorisation d'IMG selon la pathologie diagnostiquée*



* En 2007, pour trois cas nous n'avons pas le nom de la pathologie qui a fait l'objet d'un refus d'IMG.

2 Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal 2007

Tableaux et figures complémentaires

■ Interruption volontaire de grossesse pour motif médical (IMG)

Tableau CPDPN 4. Indications et termes des attestations délivrées en vue d'une IMG en 2007

	≤ 14SA	15SA-21SA	22SA-27SA	28SA-31SA	≥ 32SA	Total
Indications chromosomiques						
Nombre	679	1 241	451	106	69	2 546
% du total d'indications chromosomiques	26,7	48,7	17,7	4,2	2,7	38,3
Indications géniques						
Nombre	167	148	75	26	28	444
% du total d'indications géniques	37,6	33,3	16,9	5,9	6,3	6,7
Indications infectieuses						
Nombre	6	18	20	11	17	72
% du total d'indications infectieuses	8,3	25,0	27,8	15,3	23,6	1,1
Malformations ou syndromes malformatifs						
Nombre	539	650	1 034	260	306	2 789
% du total d'indications de malformations	19,3	23,3	37,1	9,3	11,0	42,0
Autres indications fœtales						
Nombre	56	265	226	39	35	621
% du total d'autres indications fœtales	9,0	42,7	36,4	6,3	5,6	9,3
Indications maternelles						
Nombre	49	67	48	3	2	170
% du total d'indications maternelles	28,8	39,4	28,2	1,8	1,2	2,6
Total	1 496	2 389	1 854	445	457	6 642

Figure CPDPN 2. Pourcentage des issues de grossesses lors d'un refus d'autorisation d'IMG

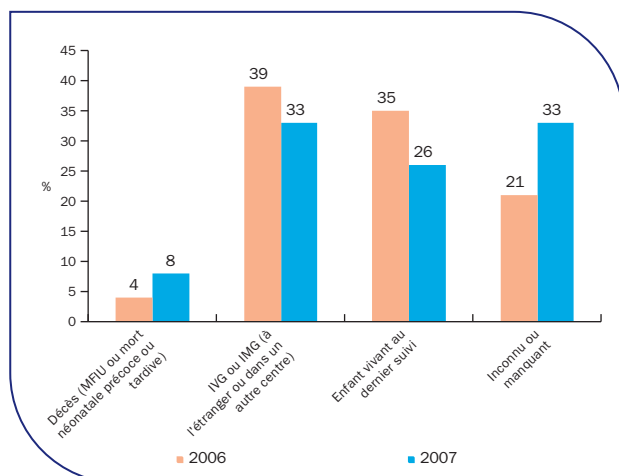
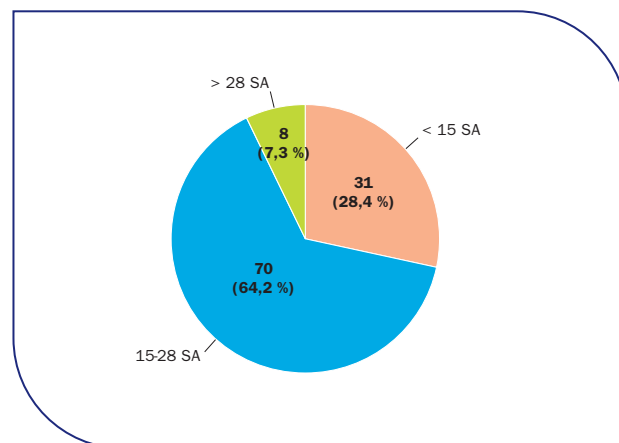


Figure CPDPN 3. Age gestationnel au moment de la demande d'IMG qui a fait l'objet d'un refus*



* Un centre n'a pas donné le détail des deux pathologies qui ont fait l'objet d'un refus d'IMG et l'âge gestationnel au moment de la demande est manquant pour une pathologie.



Tableau CPDPN 5. Détail des pathologies et des issues des grossesses lors d'un refus d'autorisation d'IMG

	Décès (MFIU* ou mort néonatale précoce ou tardive)	IVG ou IMG (à l'étranger ou dans un autre centre)	Enfant vivant au dernier suivi	Issue de grossesse inconnue ou manquante	Total
Anomalies chromosomiques		7	5	5	17
- Dysgonosomie		6	4	4	14
- Anomalies apparemment équilibrées				1	1
- Anomalies sans conséquence connue		1	1		2
Anomalies tégumentaires	1	2	1		4
- Hyperclarté de la nuque		1			1
- Hygroma	1	1	1		3
Anomalies des membres		4	3	4	11
- Anomalies d'un membre : seulement segment le plus distal (doigt, orteils)		1			1
- Anomalie d'un segment de membre		2	2	2	6
- Anomalie d'au moins deux segments de membre				1	1
- Non précisé		1	1	1	3
Anomalies de la face		2	2	1	5
- Fentes labiales (ou labio palatine)		1	2	1	4
- Autres anomalies de la face (dont bilatérale)		1			1
Malformations viscérales	3	9	5	3	20
- Anomalies de la paroi abdominale (coelosomies)	1	7	1	1	10
- Autres anomalies isolées (dont tératome)	2	1	4	1	8
- Syndromes ou polymalformations		1		1	2
Fœtopathie		6	4	5	15
- Fœtopathie infectieuse (non retenue)		4	1		5
- Fœtopathie médicamenteuse ou toxique (non retenue)		2	1	3	6
- Exposition à un risque incertain autre (dont RPM)			2	2	4
Pathologies maternelles		3	8	8	19
- Pathologie maternelle (non retenue)		3	7	6	16
- Pathologie ou contexte de pathologie familiale (non retenue)			1	2	3
Demandes maternelles	3	2	1	10	16
- Demande de la femme pour raisons personnelles (délai d'IVG dépassé)		2		8	10
- Réduction embryonnaire	2		1	2	5
- Interruption sélective de grossesse	1				1
Anomalies Cardiaques	2				2
- Complexes	2				2

* Mort fœtale *in utero*

Figure CPDPN 4. Issues de grossesses poursuivies avec une pathologie fœtale qui aurait pu faire autoriser une IMG

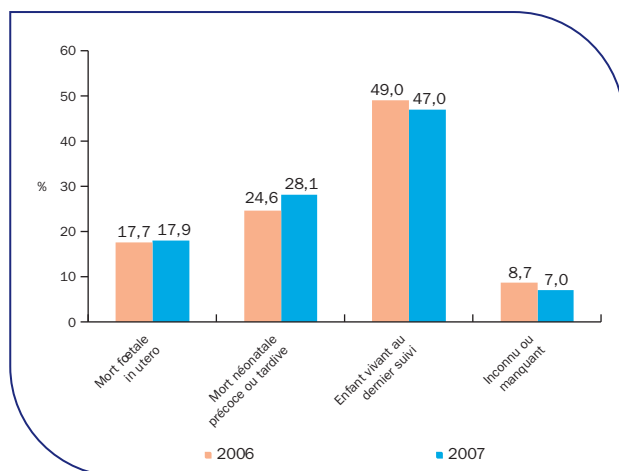
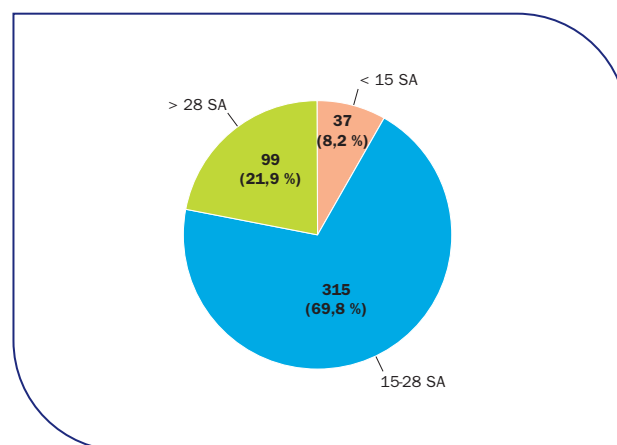


Figure CPDPN 5. Age gestationnel au moment de l'annonce du pronostic dans le cas des grossesses qui ont été poursuivies avec une pathologie fœtale qui aurait pu faire autoriser une IMG*



* 5 % des données sont manquantes

Tableau CPDPN 6. Détails des pathologies et des issues des grossesses poursuivies avec une pathologie fœtale qui aurait pu faire autoriser une IMG et issue de ces grossesses selon la pathologie diagnostiquée*

	Mort fœtale in utero	Mort néonatale précoce ou tardive	Enfant vivant au dernier suivi	Issue de grossesse inconnue ou manquante	Total
Anomalies chromosomiques	20	19	37	13	89
- Anomalies chromosomiques létales à court terme (non viable)	10	15	2	3	30
- Trisomie 21 (avec ou sans malformation)	6	1	25	6	38
- Autres anomalies chromosomiques de mauvais pronostic	3	2	7		12
- Anomalies chromosomiques de pronostic incertain	1	1	3	4	9
Polymalformation	22	42	53	8	125
- Syndrome ou polymalformation de mauvais pronostic (génétique, identifié ou non)	4	20	15	4	43
- Syndrome ou polymalformation de pronostic incertain	18	22	38	4	82
Situations médicales	17	5	10	2	34
- Situation médicale fœtale de mauvais pronostic	17	4	10	2	33
- Situation médicale fœtale de pronostic incertain		1			1
Anomalies viscérales	11	50	51	2	114
- Anomalies de l'appareil urinaire	2	10	7		19
- Anomalies cardiaques	6	35	26	2	69
- Coelosomies isolées	1		2		3
- Autres anomalies isolées (membres, squelette, poumon)	2	5	16		23
Anomalies cérébrales	12	16	53	6	87
- Malformations cérébrales non viables	6	3	2	1	12
- Malformation cérébrales de mauvais pronostic	3	9	26	5	43
- Malformation cérébrales de pronostic incertain	3	2	24		29
- Spina bifida dorso lombaire		2	1		3
Fœtopathies	2	1	6	1	10
- Fœtopathies infectieuses	1	1	3		5
- Fœtopathies toxiques (médicaments, alcool,...)	1		3	1	5
Maladies génétiques	1		12	1	14
- Maladies génétiques identifiées	1		12	1	14
Grossesses multiples			1		1
- Refus d'interruption sélective ou IMG dans le contexte d'une grossesse gémellaire			1		1



■ Activités techniques en médecine fœtale dans les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal

Tableau CPDPN 7. Evolution des activités techniques effectuées en médecine fœtale de 2005 à 2007

	2005	2006	2007
Prélèvement à visée diagnostique ou pronostique			
Amniocentèses	22 137	21 846	22 109
Choriocentèses	4 173	4 432	4 955
Cordocentèses	856	819	782
Autres	227	160	118
Gestes à visée thérapeutique			
Exsanguino-transfusions et transfusions in utero*	205	181	183
Pour alloimmunisation foetomaternelle	/	/	129
Pour autre motif	/	/	32
Drainages amniotiques	457	438	369
Drainage pleural	56	53	72
Drainage urinaire	33	21	49
Drainage péritonéal	25	34	30
Autres drainages	25	31	17
Laser	128	169	223
Amnio-infusions	194	181	155
Autres	26	34	31
Gestes d'arrêt de vie in utero			
Avant IMG	1 485	1 680	1 921
Réductions embryonnaires pour grossesse multiple	193	178	225
Interruptions sélectives de grossesse pour anomalie fœtale	115	115	123

* En 2007, le détail de ces gestes (pour alloimmunisation foetomaternelle ou pour un autre motif) est manquant pour deux centres

Tableau CPDPN 8. Autres imageries effectuées en médecine fœtale

	2006	2007
IRM	2 489	2 822
Scanner	164	315
Autres	798	997

Synthèse

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

Les demandes de diagnostic préimplantatoire pour des indications de maladies monogéniques représentent un peu moins de la moitié de l'ensemble des demandes et des prises en charge réalisées par les 3 centres. Ces données confirment l'évolution constatée l'année précédente qui relevait déjà d'un partage quasi égal entre les indications cytogénétiques et monogéniques.

L'activité augmente tant en termes de couples pris en charge (+ 3,5 %) que de cycles débutés (+ 13,3 %) et de ponctions (+ 14,3 %). Le nombre de transferts augmente aussi (165 en 2007, soit + 17 %). Enfin, on constate une augmentation de 10 % des accouchements et de 8 % des enfants nés vivants. Il est à noter que ces pourcentages sont calculés sur des effectifs assez restreints.

Le motif principal faisant obstacle à la mise en œuvre du diagnostic préimplantatoire reste lié à la possibilité de mettre en œuvre l'assistance médicale à la procréation : conséquences sur la qualité ovocytaire de l'âge maternel et/ou une réserve ovarienne insuffisante pour la pratique d'une fécondation *in vitro*. Cela représente près d'un refus sur deux.

Parmi les autres motifs de refus, il faut entendre par « défaut de motivation du couple » autant la réticence à se soumettre aux contraintes de la prise en charge que le fait de juger le délai d'attente trop long.

L'hétérogénéité quantitative entre centres constatée en matière de demandes acceptées mais surtout de demandes non suivies de diagnostic tient essentiellement au parcours de prise en charge des demandes et au mode de recueil des données. Ainsi, toutes les demandes ayant donné lieu à une discussion pluridisciplinaire sont notées au centre de Montpellier. En revanche, à Strasbourg, seules les demandes adressées au centre de diagnostic préimplantatoire et dont la faisabilité a été instruite sont comptabilisées. Ces données n'ont donc qu'une valeur

descriptive. Pour avoir une valeur comparative, cet indicateur devra donc être revu.

La légère tendance à la baisse du ratio du nombre de dossiers acceptés sur celui des dossiers examinés (85 % en 2006 et 79 % en 2007), et cela de façon assez homogène dans les 3 centres, laisse présumer des difficultés de moyens des centres qui ne peuvent plus assurer la prise en charge de dossiers supplémentaires.

Les indications cytogénétiques du diagnostic préimplantatoire mettent toujours en évidence des résultats légèrement moins bons, notamment en termes de grossesse par ponction. Cet écart a tendance à se réduire d'une année sur l'autre. Ceci s'explique cependant plus par la complexité du diagnostic que par une viabilité inférieure des embryons. En effet, si le résultat en termes de taux de grossesse évolutive par ponction est différent selon l'indication (25 % en génétique moléculaire contre 20 % en cytogénétique), lorsqu'il y a transfert, les probabilités de grossesse sont assez similaires (25 % *versus* 24,4 %). D'ailleurs, le pourcentage d'embryons indemnes de la maladie par rapport aux embryons soumis au diagnostic est supérieur quand l'indication est dans le domaine de la génétique moléculaire (47 %) par rapport à l'indication de type cytogénétique (33 %).

Enfin, en matière d'indications disponibles en 2007, hors cytogénétique, on peut remarquer l'effort important réalisé par les trois centres qui ont mis au point 26 nouveaux diagnostics sur 81 disponibles en 2007. La répartition entre les centres montre une bonne planification puisque seuls les diagnostics concernant les quatre maladies les plus fréquentes (DMD, dystrophie myotonique de Steinert, mucoviscidose, amyotrophie spinale) sont réalisés dans les trois centres. Les 77 autres diagnostics sont réalisés essentiellement par un seul des trois centres, voire deux si la fréquence le justifie.

Il faut cependant remarquer que ce bilan ne permet pas d'évaluer la demande légitime non satisfaite, notamment en raison du manque de moyens des trois centres.



■ Demandes présentées à la consultation spécialisée au cours de l'année dans le cadre d'un diagnostic biologique sur embryon *in vitro*

Figure DPI 1. Evolution des demandes examinées entre 2005 et 2007

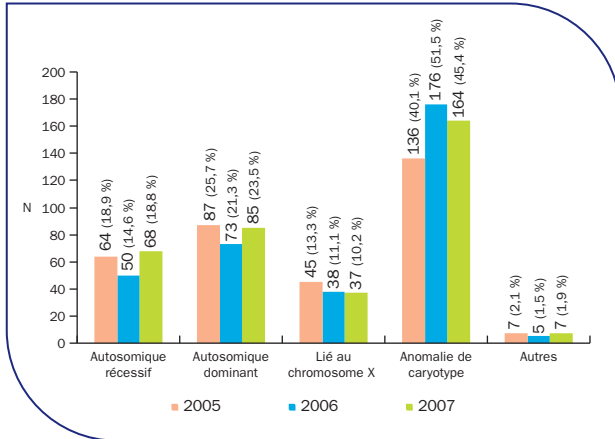
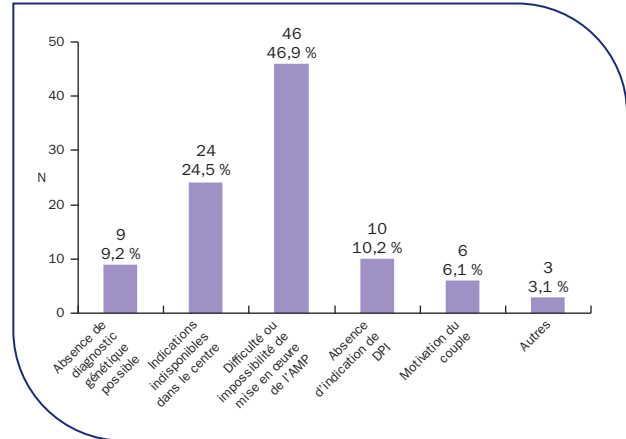
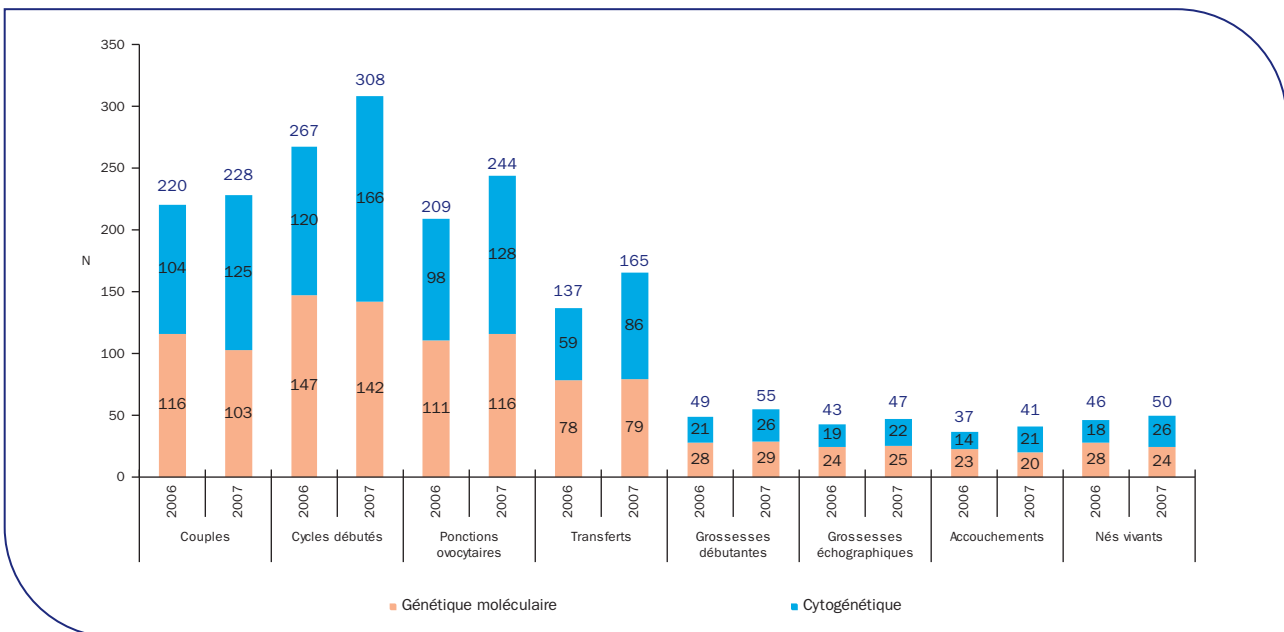


Figure DPI 2. Motifs de refus en 2007



■ Tentatives d'AMP pour DPI réalisées en 2007

Figure DPI 3. Transfert d'embryons immédiats en France en 2006 et 2007 : cycles débutés, grossesses et accouchements



Tableaux et figures complémentaires

■ Liste des affections accessibles au diagnostic préimplantatoire en France

Tableau DPI 1. Indications disponibles pour un diagnostic préimplantatoire en France en 2007

	Strasbourg	Paris	Montpellier
Recherche par Biologie Moléculaire			
Autosomiques Récessives			
Afibrinogénémie		●	
Amaurose de Leber		●	
Amyotrophie spinale	●	●	●
Ataxie de Friedreich		■	
Berardinelli Seip		■	
Bêta-thalassémie	●	●	
Déficit en carnitine acylcarnitine translocase		●	
Déficit en CMH 2		●	
Déficit immunitaire combiné sévère	■		
Drépanocytose		●	
Dystrophie musculaire congénitale à mérosine positif		■	
Epidermolyse bulleuse dystrophique		●	
Glycogénose de type IV		■	
Leucodystrophie métachromatique		■	
Maladie de Netherton	●		
Maladie de Tay-Sachs	●		
Mitochondriopathie (dépétion Adnmt)		■	
Mucoviscidose	●	●	●
Nanisme diastrophique		●	
Polykystose rénale autosomique récessive		●	
San Filippo A		■	
Shwachman Diamond		■	
Sialidose		●	
Syndrome de Joubert		■	
Syndrome des glycoprotéines déficientes en hydrates de carbone	●		
Autosomiques Dominantes			
Achondroplasie	●	●	
Amylose à transthyrétine		●	
Aniridie		■	
Ataxie spino-cérébelleuse	●		●
Atrophie optique dominante		●	
Brachydactylie		●	
Charcot-Marie Tooth type 1A	●		
Currarino		■	
Dystonie idiopathique familiale	■		
Dystrophie des cônes		●	



Tableau DPI 1. Indications disponibles pour un diagnostic préimplantatoire en France en 2007 (suite)

	Strasbourg	Paris	Montpellier
Dystrophie myotonique de Steinert	●	●	●
Maladie de Hirschsprung		●	
Maladie de Huntington	●		●
Maladie de von Hippel-Lindau	●		●
Néoplasie endocrinienne multiple type 1		■	
Néoplasie endocrinienne multiple type 2A	■		
Neurofibromatose type 1		■	
Neurofibromatose type 2		■	
ONDINE		■	
Ostéogénèse imparfaite		●	
Pancréatite chronique héréditaire	●		
Polypose adénomateuse familiale	●		●
Rétinoblastome héréditaire			●
Sclérose tubéreuse de Bourneville		●	
Syndrome d'Alagille	■		
Syndrome de Marfan	●		■
Syndrome de Treacher-Collins		●	
Liées au chromosome X			
Adrénoleucodystrophie		●	
Charcot Marie Tooth type lié au chromosome X	■		
Déficit en Ornithine Carbamyl Transférase	■	●	
Double cortine		●	
Hémophilie A	●	●	
Hémophilie B	■		
Maladie de Hunter		●	
Hydrocéphalie liée à l'X		●	
Incontinentia pigmenti		●	
Maladie de Fabry	■	■	
Myopathie de Duchenne et Becker	●	●	●
Myopathie myotubulaire		●	
Pelizaeus Merzbacher		●	
PRPS1 synthetase superactivity		●	
Résistance aux androgènes		●	
Rétinite pigmentaire liée à l'X		●	
Syndrome Alpha thalassémie retard mental		■	
Syndrome de Lesch-Nyhan		●	
Syndrome de l'X fragile	●	●	
Syndrome de Wiscott Aldrich	■		
Autres			
Complexe HLA		●	
Recherche par cytogénétique			
Translocations Robertsoniennes	●	●	●
Translocations réciproques	●	●	●
Maladies récessives liées à l'X	●	●	●
Autres anomalies chromosomiques	●	●	●

■ : Nouvelles indications disponibles depuis le 1^{er} janvier 2007

■ Demandes présentées à la consultation spécialisée au cours de l'année dans le cadre d'un diagnostic biologique sur embryon *in vitro*

Tableau DPI 2. Demandes examinées et acceptées par centre en 2007

	Strasbourg		Paris		Montpellier		France	
	Nombre de demandes		Nombre de demandes		Nombre de demandes		Nombre de demandes	
	Examinées	Acceptées	Examinées	Acceptées	Examinées	Acceptées	Examinées	Acceptées
Autosomique Récessif	16	14	32	24	19	14	67	52
Alpha thalassémie + HLA			1	1			1	1
Amaurose congénitale de Leber	1	1					1	1
Amyotrophie spinale	6	6	4	4	7	6	17	16
Ataxie de Friedreich			1	1			1	1
Bta thalassémie + HLA			3	1			3	1
Bta thalassémie/drépanocytose	1	1					1	1
Bta thalassémie/drépanocytose + HLA			1	1			1	1
Déficit en acylcarnithine			1	1			1	1
Déficit en arginosuccinase	1	0					1	0
Drépanocytose			1	1			1	1
Drépanocytose + HLA			7	5			7	5
Dystrophie musculaire congénitale (mérosine+)			1	1			1	1
Fanconi + HLA			1	0			1	0
Leucodystrophie métachromatique			1	1			1	1
Lipoatrophie congénitale			1	1			1	1
Maladie d'Emery Dreifuss			1	0			1	0
Mucoviscidose	4	4	7	5	12	8	23	17
Schwachman Diamond + HLA			1	1			1	1
SCID (gne ARTEMIS)	1	1					1	1
SCID (gène IL7Ralpha)	1	0					1	0
Syndrome d'Aicardi goutires	1	1					1	1
Autosomique Dominant	39	36	12	10	34	23	85	69
Achondroplasie	1	0					1	0
Charcot Marie Tooth type 1A	6	6					6	6
Charcot Marie Tooth type 2E	1	1					1	1
Dystonie de type DYT1					1	1	1	1
Dystrophie myotonique de Steinert	4	4	5	5	10	7	19	16
Hypertension artérielle pulmonaire			1	0			1	0
Hypochondroplasie			1	1			1	1
Maladie de Huntington	13	12			2	2	15	14
Maladie de Huntington avec diagnostic d'exclusion					9	4	9	4
Maladie de Marfan	4	4			2	2	6	6
Maladie de von Hippel-Lindau	1	1			3	3	4	4
Néoplasie endocrinienne multiple type 2A	1	1					1	1
Neurofibromatose type 1	1	1	3	3			4	4
Polypose adénomateuse familiale	4	4			3	1	7	5
Rétinoblastome héréditaire					4	3	4	3
Sclrose tubéreuse de Bourneville	1	0	1	0			2	0
Syndrome d'Alagille	1	1					1	1
Syndrome de Currarino			1	1			1	1



Tableau DPI 2. Demandes examinées et acceptées par centre en 2007 (suite)

	Strasbourg		Paris		Montpellier		France	
	Nombre de demandes		Nombre de demandes		Nombre de demandes		Nombre de demandes	
	Examinées	Acceptées	Examinées	Acceptées	Examinées	Acceptées	Examinées	Acceptées
Syndrome de Nail Patella	1	1					1	1
Lié au chromosome X	13	12	22	17	2	1	37	30
Agammaglobulinémie de Bruton	1	1					1	1
Alpha thalassémie/retard mental			1	1			1	1
Choroidéramie			1	0			1	0
Déficit en ornithine carbamyl transférase	1	1					1	1
Maladie de Fabry			1	1			1	1
Hémophilie A			1	1			1	1
Hémophilie B	1	1					1	1
Maladie de Hunter			2	2			2	2
Incontinentia Pigmenti			1	1			1	1
Maladie de Norrie			1	0			1	0
Myopathie de Duchenne			2	1	2	1	4	2
Myopathie myotubulaire liée à l'X	2	2					2	2
Retard mental lié à l'X			2	2			2	2
Rétinite pigmentaire			2	2			2	2
Syndrome de l'X fragile	7	6	7	5			14	11
Syndrome de Wiskott-Aldrich	1	1					1	1
Syndromer de BARTH			1	1			1	1
Anomalie de caryotype	42	39	55	43	72	50	169	132
Insertion			2	2			2	2
Inversion	1	1	2	2	1	0	4	3
Liées à l'X					2	2	2	2
Microdélétion 22q11			1	0	1	0	2	0
Mosaïque X			1	0			1	0
Translocations réciproques	24	21	30	22	44	28	98	71
Translocations Robertsoniennes	14	14	17	15	24	20	55	49
Double indication chromosomique	3	3					3	3
Suspicion de mosaïque germinale			2	2			2	2
Autres	0	0	3	3	0	0	3	3
Cytopathie mitochondriale			3	3			3	3
Total 2007	110	101	124	97	127	88	361	286
Total 2006	66	66	149	125	125	97	340	288

Tableau DPI 3. Nombre de demandes refusées et motifs de refus en 2007

Motifs de refus	Strasbourg	Paris	Montpellier	France
Diagnostic non réalisable	2	0	7	9
Indications indisponibles dans le centre	0	0	24	24
Difficulté ou impossibilité de mise en œuvre de l'AMP	0	16	30	46
Absence d'indication de DPI	0	2	8	10
Motivation du couple	0	6	0	6
Autres (demandes complémentaires)	0	2	1	3
Total	2	26	70	98

Il existe une discordance entre le nombre de demandes refusées déclarées dans ce tableau et le nombre de demandes refusées calculées à partir du tableau précédent (nombre de demandes examinées - nombre de

demandes acceptées). Cette différence est due à un décalage entre l'année d'examen du dossier (2007) et celle de prise de décision (2008).

■ Tentatives d'AMP pour DPI réalisées en 2007

Tableau DPI 4. Indication des tentatives d'AMP pour DPI réalisées en 2007

	Strasbourg		Paris		Montpellier		Total	
	Cycles	Nombre ponctions réalisées	Cycles	Nombre ponctions réalisées	Cycles	Nombre ponctions réalisées	Cycles	Nombre ponctions réalisées
Autosomique Récessif	10	10	23	17	13	8	46	35
Amyotrophie spinale			6	4	8	6	14	10
Drépanocytose			4	2			4	2
Mucoviscidose	10	10	8	7	5	2	23	19
Polykystose rénale AR			4	4			4	4
Fanconi			1	0			1	0
Autosomique Dominant	33	26	16	14	21	16	70	56
Achondroplasie	1	1	1	1			2	2
Aniridie			1	1			1	1
Ataxie spino-cérébelleuse type 2	1	1					1	1
Brachydactylie B			2	2			2	2
Charcot Marie Tooth type 1A	1	1					1	1
Chorée de Huntington	13	10			4	2	17	12
Curarino			1	1			1	1
Dystrophie myotonique de Steinert	6	5	8	6	4	2	18	13
Maladie de Hirschsprung			1	1			1	1
Maladie de von Hippel-Lindau					9	8	9	8
Neurofibromatose type 1	5	3	1	1			6	4
Neuropathie amyloïde			1	1			1	1
Pancréatite chronique héréditaire	1	1					1	1
Polypose adénomateuse familiale	5	4			4	4	9	8
Liée à l'X - Diagnostic moléculaire	4	4	17	16	2	2	23	22
Adrenoleucodystrophie			1	1			1	1
Hémophilie A	1	1	4	4			5	5
Lesh Nyhan			1	1			1	1
Myopathie de Duchenne	1	1			2	2	3	3
Myopathie myotubulaire			1	1			1	1
Syndrome de l'X fragile	2	2	10	9			12	11
Anomalie de caryotype	37	28	63	52	45	35	145	115
Translocations Robertsoniennes	16	11	37	30	21	17	74	58
Translocations réciproque	21	17	20	16	21	17	62	50
Mosaïque de trisomie 21 au frottis jugal					2	1	2	1
Inversion			1	1	1		2	1
Insertion			1	1			1	1
Mosaïque germinale 21			2	2			2	2
Mosaïque germinale 18			2	2			2	2
Lié à l'X	2	2	7	6	12	5	21	13
Agammaglobulinémie type Bruton	1	1					1	1

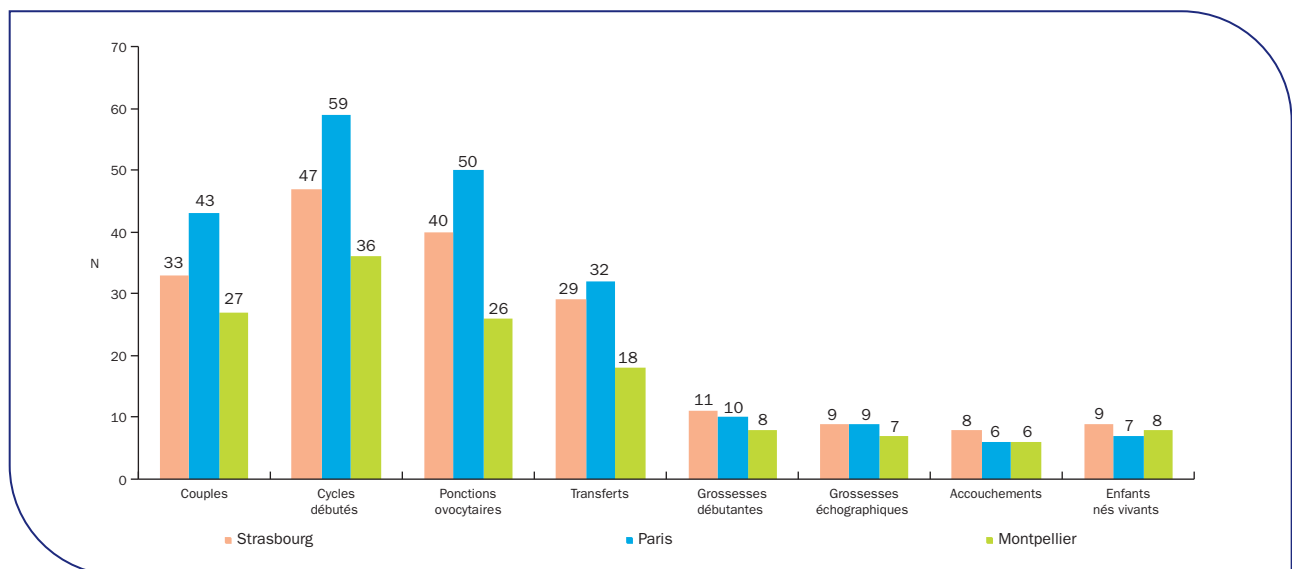


Tableau DPI 4. Indication des tentatives d'AMP pour DPI réalisées en 2007 (suite)

	Strasbourg		Paris		Montpellier		Total	
	Cycles	Nombre ponctions réalisées	Cycles	Nombre ponctions réalisées	Cycles	Nombre ponctions réalisées	Cycles	Nombre ponctions réalisées
Encéphalopathie convulsivante liée à l'X			1	1			1	1
LOHN mitochondrial	1	1					1	1
Myopathie de Duchenne			2	2			2	2
Norrie			1	1			1	1
Retard mental lié à l'X			3	2			3	2
Sexage					12	5	12	5
Autres (y compris DPI-HLA)	0	0	3	3	0	0	3	3
Cytopathie mitochondriale			2	2			2	2
Cytopathie mitochondriale MELAS			1	1			1	1
Total	86	70	129	108	93	66	308	244

Figure DPI 4. Transfert d'embryons immédiats par centre de DPI et type de technique en 2007 : cycles débutés, grossesses et accouchements

Génétique Moléculaire



Cytogénétique

Figure DPI 4. Transfert d'embryons immédiats par centre de DPI et type de technique en 2007 : cycles débutés, grossesses et accouchements

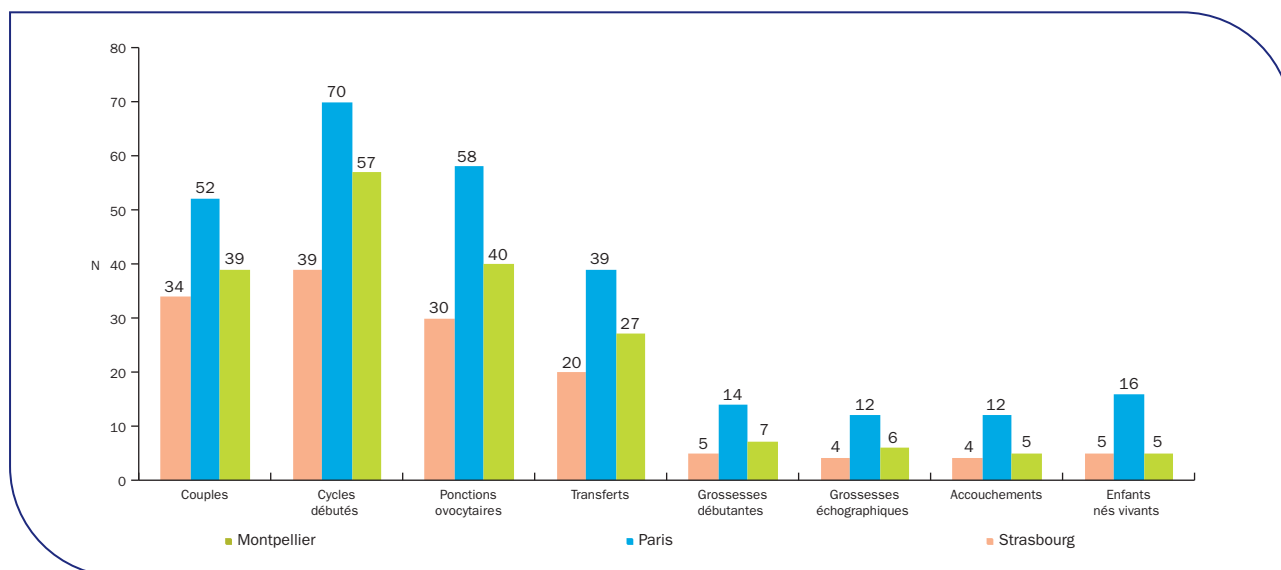


Tableau DPI 5. Ovocytes-embryons par centre en 2007

	Strasbourg		Paris		Montpellier		France		Total
	Génétique moléculaire	Cytogénétique	Génétique moléculaire	Cytogénétique	Génétique moléculaire	Cytogénétique	Génétique moléculaire	Cytogénétique	
Ovocytes									
Recueillis	434	337	660	756	331	484	1 425	1 577	3 002
Ovocytes recueillis/ponction	10,9	11,2	13,2	13,0	12,7	12,1	12,3	12,3	12,3
Injectés	358	249	515	615	273	398	1 146	1 262	2 408
% ovocytes injectés/ovocytes recueillis	82,5 %	73,9 %	78,0 %	81,3 %	82,5 %	82,2 %	80,4 %	80,0 %	80,2 %
Embryons									
Obtenus à J3	258	172	395	444	196	312	849	928	1 777
% embryons obtenus à J3/ovocytes injectés	72,1 %	69,1 %	76,7 %	72,2 %	71,8 %	78,4 %	74,1 %	73,5 %	73,8 %
Biopsiés	200	137	208	257	138	208	546	602	1 148
% embryons biopsiés/embryons obtenus à J3	77,5 %	79,7 %	52,7 %	57,9 %	70,4 %	66,7 %	64,3 %	64,9 %	64,6 %
Diagnostics réalisés	188	132	173	243	116	206	477	581	1 058
% Diagnostics réalisés/embryons biopsiés	94,0 %	96,4 %	83,2 %	94,6 %	84,1 %	99,0 %	87,4 %	96,5 %	92,2 %
Indemnes de la maladie	82	35	93	107	48	49	223	191	414
% embryons indemnes de la maladie/embryons diagnostiqués	43,6 %	26,5 %	53,8 %	44,0 %	41,4 %	23,8 %	46,8 %	32,9 %	39,1 %
Transférés	43	25	56	62	34	42	133	129	262
embryons transférés/transfert	1,5	1,3	1,8	1,6	1,9	1,6	1,7	1,5	1,6
% embryons transférés/embryons indemnes de la maladie	52,4 %	71,4 %	60,2 %	57,9 %	70,8 %	85,7 %	59,6 %	67,5 %	63,3 %
% sacs évolutifs/embryons transférés*	18,6 %	16,0 %	10,7 %	21,0 %	17,6 %	11,9 %	15,0 %	17,1 %	16,0 %
Cryoconservation									
Embryons congelés avant biopsie	0	5	0	0	1	15	1	20	21
Embryons congelés après biopsie	11	4	2	5	0	0	13	9	22



Tableau DPI 6. Indicateurs de résultats d'AMP pour DPI en France en 2007

	Transfert d'embryons immédiat		
	Génétique Moléculaire	Cytogénétique	Total
Couples	103	125	228
Cycles débutés	142	166	308
% Couples pour lesquels au moins 1 embryon a été biopsié	83,5 %	84,0 %	83,8 %
% Cycles annulés	18,3 %	22,9 %	20,5 %
Cycles/couples	1,4	1,3	1,4
Ponctions	116	128	244
% Ponctions/cycles	81,7 %	77,1 %	79,2 %
Transferts	79	86	165
% Transferts/ couple	76,7 %	68,8 %	72,4 %
% Transferts/ cycle	55,6 %	51,8 %	53,6 %
% Transferts/ ponction	68,1 %	67,2 %	67,6 %
Grossesses débutantes	29	26	55
Grossesses échographiques	25	22	47
Grossesses évolutives	20	21	41
% Grossesses débutantes/ ponction	25,0 %	20,3 %	22,5 %
% Grossesses échographiques/ ponction	21,6 %	17,2 %	19,3 %
% Grossesses évolutives/ ponction	17,2 %	16,4 %	16,8 %
% Grossesses débutantes/transfert	36,7 %	30,2 %	33,3 %
% Grossesses échographiques/transfert	31,6 %	25,6 %	28,5 %
% Grossesses évolutives/transfert	25,3 %	24,4 %	24,8 %
% Grossesses gémeillaires/ grossesse évolutive	25,0 %	33,3 %	29,3 %
Accouchements	20	21	41
% Accouchements/ ponction	17,2 %	16,4 %	16,8 %
% Accouchements/transfert	25,3 %	24,4 %	24,8 %
% Accouchements uniques/ accouchement	75,0 %	76,2 %	75,6 %